FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930 N° .....

THÈSE 420

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(MENTION MÉDECINE)

PAR

JUCHET, Pierre, Louis, Charles, Joseph

né le 25 juin 1904, à LOGRON (Eure-et-Loire)

Ancien interne des Hôpitaux de Tours

Externe des Hôpitaux de Paris

La Médication Salicylo-soufrée

Président de Thèse : M. le Professeur ACHARD

Librairie Marcel VIGNE
11 et 13, rue de l'Ecole de Médecine
PARIS (VI°)
1930

427

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(MENTION MÉDECINE)

PAR

JUCHET, Pierre, Louis, Charles, Joseph

né le 25 juin 1904, à LOGRON (Eure-et-Loire)
Ancien interne des Hôpitaux de Tours
Externe des Hôpitaux de Paris

La Médication Salicylo-soufrée

President de Thèse : M. le Professeur ACHARD

Librairie Marcel VIGNE
11 et 13, rue de l'Ecole de Médecine
PARIS (VI^e^)
1930

I. — PROFESSEURS

Le Doyen..... M. ROGER.

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNEO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LŒPER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
	CARNOT.
Clinique médicale	BEZANCON.
	ACHARD.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologie	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Neurologie et Psychiâtrie	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale	AUBERTIN.
Pathologie médicale	BENARD Henri.
Physiologie	BINET.
Chimie biologique	BLANCHETIERE.
Pathologie chirurgicale	BROCQ.
Pathologie médicale	BRULE.
Pathologie chirurgicale	CADENAT.
Pathologie médicale	CATHALA.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie médicale	CHEVALLIER.
Pathologie chirurgicale	DE GAUDAR D'ALLAINES
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale	DONZELOT.
Obstétrique	ECALLE.
Urologie	FEY.
Pathologie expérimentale	GARNIER.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale	GATELLIER.
Histologie	GIROUD.
Pathologie médicale	HARVIER.
Anatomie	HOVELACQUE.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique	LABBE Henri.
Parasitologie	LAROCHE Guy.
Oto-rhino-Laryngologie	LEMAITRE.
Anatomie Pathologique	LEROUX.
Pathologie chirurgicale	LEVEUF.
Pathologie médicale	LIAN.
Pharmacologie	MERCIER Fernand.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie chirurgicale	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale	MOURE.
Histologie	MULON.
Anatomie Pathologique	OBERLING.
Anatomie	OLIVIER.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Physiologie	RICHET Fils.
Dermatologie et syphiligraphie	SEZARY.
Pathologie médicale	VALLERY-RADOT. (Pasteur).
Obstétrique	VAUDESCAL.
Ophtalmologie	VELTER.
Histologie	VERNE.
Obstétrique	VIGNES.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.
Pharmacologie.	BUSQUET.
Obstétrique.	GUENIOT. LEQUEUX.
Parasitologie.	NEVEU-LEMAIRE.
Physique.	ZIMMERN.
Obstétrique.	DEMELIN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

(ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique chirurgicale.	ALGLAVE.
Clinique chirurgicale.	AUVRAY.
Clinique chirurgicale.	CHEVASSU.
Clinique médicale.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique obstétricale.	LE LORIER.
Clinique médicale.	LERI.
Clinique chirurgicale.	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale.	PROUST.
Clinique chirurgicale.	SCHWARTZ.

V. — CHARGÉS DE COURS.

	MM.
Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.	MAUCLAIRE, agrég.
Stomatologie.	FREY.
Education physique.	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique.	LEDOUX-LEBARD.
Puériculture.	WEILL-HALLE.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la Memoire de mes Grands Parents

A ma Mere

A mon Pere

Faible témoignage de mon affection pour tous les sacrifices qu'ils se sont imposés.

Meis et Amicis

A Monsieur le Professeur ACHARD

Professeur de Clinique Médicale

Membre de l'Institut

Secrétaire général de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital Cochin

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Hommage de profonde et respectueuse reconnaissance.

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/lamedicationsali0026juch

Aux regrettes Docteurs MENUET et DUBRENIT-CHAMBARDEL

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

TOURS

MM. les Docteurs:

GUILLAUME-LOUIS, directeur de l'école de médecine ; CHEVET ; LAPEYRE ; MOYRAN ; HUC; FAIX; MERCIER; BOSC; BONIN ; BOIVIN; GAUDEAU; VIAL; MENAGE; COSSE; MAGNANT.

Et en particulier

A Monsieur le Docteur DENOYELLE

Ancien interne des Hôpitaux de Paris

Professeur sppléant à l'Ecole de médecine

Médecin adjoint de l'Hospice Général de Tours

A qui je dois ma préparation à l'externat des Hôpitaux de Paris.

Hommage de bien sincère gratitude.

PARIS

MM. les Docteurs:

CHEVRIER; DESPLAS; L. RAMOND; G. PAISSEAU,

Et en particulier

A Monsieur le Docteur G. MARCHAL

Médecin des Hôpitaux

A qui nous sommes profondément reconnaissants de nous avoir guidé dans l'élaboration de ce travail. Hommage respectueux et reconnaissant.

METABOLISME ET HISTORIQUE

DU SALICYLATE DE SOUDE

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le salicylate de soude est, comme on le sait, le « spécifique » du rhumatisme articulaire aigu. Il est « le médicament majeur » de cette affection. Administré à doses suffisantes, fractionnées, répétées, en variant de plus le mode d'introduction de celui-ci dans l'organisme, le salicylate de soude donne, dans la majorité des cas, des résultats remarquables.

Malgré une technique impeccable, il faut compter néamoins sur des organismes intolérants à cette médication, même pour des doses minimes. Celles-ci sont d'ailleurs responsables de certains accidents survenant au cours du traitement.

De plus, les injections intra-veineuses de salicylate de soude donnent parfois lieu à des chocs impressionnants dont quelques-uns furent mortels.

En dernier lieu, tout praticien a l'occasion de rencontrer des formes malignes de rhumatisme articulaire aigu dans lesquelles le salicylate de soude est sans action.

Devant ces échecs, certains auteurs ont essayé de renforcer l'action de ce médicament par de nombreux procédés tels que, l'extrait thyroïdien, l'hé-

mothérapie, les chocs par injection de lait, de peptone, de métaux colloïdaux.

C'est dans ce même but que furent pratiqués les premiers essais de la médication salicylo-soufrée.

Le soufre, administré seul, est loin d'avoir les mêmes avantages que le salicylate de soude. Employé dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu, celui-ci donne d'excellents résultats, comme on a pu le constater, dans des cas de salicylo-résistance.

Cependant la thérapeutique soufrée a passé par des alternatives de succès et de discrédit.

Le soufre n'est que « le médicament mineur » du rhumatisme articulaire aigu, car, dans nombre de cas son action est inconstante.

En regards des échecs possibles de la médication salicylée d'une part, de l'inconstance de l'action du soufre d'autre part, l'association de ces deux médicaments dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu a pu améliorer considérablement les résultats thérapeutiques.

Marchal a le premier mis au point cette nouvelle méthode et en a précisé nettement les indications. Depuis près de deux ans, cet auteur met en œuvre systématiquement la médication salicylo-soufrée dans tous les cas de rhumatisme articulaire aigu compliqués « d'atteintes cardiaques ». Et grâce à lui cette méthode tend maintenant à se généraliser.

Le soufre peut agir localement, mais il est en

outre doué de propriétés catalytiques. Il exerce de plus son action sur le syndrome infectieux, non pas isolément, mais associé au salicylate de soude. D'après Marchal, (49) le soufre doit son action à ses propriétés catalytiques, et par ces dernières, il renforce l'action du salicylate de soude en exaltant ou en réactivant ses effets.

Mais avant d'étudier en détail cette association du soufre et du salicylate de soude, il est nécessaire de faire un rappel de l'historique de ces deux médicaments ainsi que de quelques notions concernant leur métabolisme dans l'organisme.

METABOLISME DU SALICYLATE DE SOUDE

Le salicylate de soude est un dérivé salin de l'acide salicylique. C'est une poudre blanche ou légèrement rosée, pulvérulente ou formée de petites écailles soyeuses, donnant au toucher la sensation d'une poudre grasse, savonneuse, d'une saveur douceâtre puis piquante. Le salicylate de soude est très peu soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther, très soluble dans l'eau, il dissout la caféine.

Son action physiologique a été étudiée par Blanchier (19) dans sa thèse de Paris 1879. Chez un sujet normal, le salicylate de soude a peu d'influence sur l'organisme, si ce n'est une légère augmentation de force et de la fréquence des contractions cardiaques.

A peine le donne-t-on, au contraire à un malade atteint de rhumatisme articulaire aigu que la température s'abaisse, les douleurs s'apaisent, les épanchements articulaires se résorbent.

Son action est très complexe sur l'appareil circulatoire. Des recherches expérimentales de Blanchier (19) il ressort :

1°) que le salicylate de soude élève la pression sanguine.

2°) que cette augmentation de pression est peu considérable et nullement proportionnelle à la dose de ce médicament.

3°) que le salicylate produit des effets très divers sur les pulsations cardiaques, suivant qu'il est donné à doses plus ou moins fortes. A doses modérées, il en augmente la force et la fréquence sans troubler la régularité. A hautes doses, il les ralentit, et les rend plus ou moins irrégulières dans leur rythme, leur nombre, leur énergie.

« En même temps, ajoute Blanchier, (19) le cœur se contracte violemment, ainsi que l'indique l'élévation considérable de la pression qui se produit à chaque systole ; mais après la systole il s'opère une détente et un relâchement du muscle assez complet, comme l'indique encore l'abaissement également considérable de la pression qui se produit à chaque diastole ».

D'après l'auteur, l'augmentation de tension est due à l'action salicylée sur les centres vaso-moteurs et notamment sur le bulbe. L'accélération des contractions cardiaques serait due à l'excitation exercée par le médicament sur les nerfs accélérateurs, sur les ganglions intra-cardiaques et sur le myocarde lui-même. Le ralentissement qui lui fait suite serait occasionné par l'excitation du pneumagastrique par

le poison salicylé qui agissant sur le bulbe produit cette excitation. Tant qu'aux irrégularités de contraction elles seraient attribuées à des troubles d'innervation déterminés par l'excitation du bulbe, du pneumagastrique des ganglions auto-moteurs et du myocarde.

L'auteur étudie ensuite l'action du salicylate de soude sur le foie et le rein.

A petites doses, il stimule et augmente la secrétion biliaire ; De plus il congestionne le foie et le rein par excitation des centres vaso-dilatateurs du bulbe.

A doses modérées, il déclanche une diurèse par irritation de l'epithéluiun rénal. Mais si son action est poussée trop loin ou trop longtemps prolongée, la sécrétion diminue et selon l'expression de Pouchet « l'irritation fait place à l'inflammation ».

Il découle donc de ces expériences :

1°) que les doses thérapeutiques de salicylate semblent agir sur le cœur et la circulation (en accélérant les pulsations et en élevant la tension) par l'intermédiaire du système nerveux.

2°) que les doses toniques ont un double moyen d'action :

par épuisement de la contractilité

et par action directe sur le myocarde (comme le prouve l'inexcitabilité du myocarde des animaux intoxiqués).

3°) Des doses thérapeutiques s'accumulent par suite

de l'insuffisance hépatique et rénale et peuvent devenir des doses toxiques.

Des expériences plus récentes montrent que le salicylate de soude introduit dans l'organisme se fixe notamment sur le sérum sanguin.

Il ne se trouve pas à l'état de solution vraie dans le plasma sanguin, mais il adhère aux colloïdes qu'il renferme. Les expériences de Chabanier, Lebert, Lobo Onell (5) en 1923, mettent en évidence cette adsorbtion in vitro par le sérum sanguin. uQelques mois plus tard (6) ces mêmes auteurs font part des résultats de leurs nouvelles expériences à la Société de Biologie. Ils démontrent que le salicylate de soude est adsorbé aussi in vivo par le sérum sanguin. De plus ils prouvent que la sécrétion de l'acide salicylique par le rein est fonction de deux facteurs : la valeur sécrétoire des reins (dont la constante uréosecrétoire donne la grandeur), et le degré d'adsorption de l'acide salicylique par le plasma sanguin.

Noel Fissinger et Jacques Debray (11) s'étaient déjà livrés à l'étude de la salicylémie après ingestion de salicylate de soude chez le sujet normal. Ils concluaient que le maximum de la salicylémie se place toujours aux environs de l'heure et demie qui suit l'ingestion, et elle se prolonge pendant plus de 12 heures bien que le salicylate ne paraisse pas posséder de seuil rénal, comme le prouve son élimina-

tion urinaire quand, dans le sang, il reste au-dessous de la concentration de 1 cgr par litre.

La persistance dans le sang du salicylate introduit par voie veineuse serait beaucoup plus courte.

Le salicylate de soude est, de plus, doué de propriétés antitoxiques et antimicrobiennes importantes comme le prouvent les récentes expériences de H. Vincent (23) juillet 1298).

« Dans le phénomène de la neutralisation des toxines microbiennes, dit-il, le salicylate de soude agit par son ion salicylique. C'est ce dernier qui se fixe sur l'élément toxique. Ces constatations donnent en partie l'explication des effets thérapeutiques déterminés par ce médicament dans le rhumatisme articulaire aigu et dans certains processus à caractère infectieux. En atténuant l'activité des toxines qui imprègnent les humeurs et les tissus, le salicylate de soude fait fléchir la fièvre, et indépandemment de son action analgésique, il rend le sujet plus apte à se défendre contre le germe pathogène. Du reste, tandis que la toxine tétanique a un pouvoir de répulsion pour les leucocytes, j'ai constaté que la toxine salicylée a une action chimiotoxique moyenne pour ces cellules ».

D'autres expériences montrent que le salicylate de soude possède une action bactéricide non négligeable.

« J'ai observé, dit le même auteur, que ce sel

atténue la virulence de certains microbes, tels que le B. Coli, le B. Pyocyanique, le B. Perfringens ».

Donc le salicylate de soude jouit d'une triple propriété : antitoxique, atténuante, antibacterienne. Celle-ci fournit par ailleurs une explication des effets thérapeutiques exercés par ce médicament dans certaines maladies.

« On peut admettre, ajoute H. Vincent, (23) que le salicylate de soude met l'organisme en mesure de se défendre plus efficacement contre quelques-unes d'entre-elles en affaiblissant leurs agents pathogènes et en formant avec leurs principes toxiques des complexes atoxiques ».

Le salicylate de soude, introduit dans l'organisme, s'élimine plus ou moins rapidement selon la voie par laquelle il a été absorbé. Ceci résulte des expériences de MM. Lesné, Linossier, Beaufils et Mme Ardouin (16) (Mars 1928).

C'est ainsi que l'élémination urinaire débute 5 à 15 minutes après l'ingestion. Elle semble plus précoce après l'injection intra-veineuse. Elle subit par contre un léger retard dans le cas d'instillation rectale.

La durée d'élimination est de 25 heures dans ce dernier cas, de 28 heures lorsque le salicylate est ingéré, de 34 heures s'il est introduit par voie veineuse dans l'organisme.

Ces auteurs ont pratiqué le dosage de l'acide salicylique éliminé. Ils trouvent 68 0/0 dans le cas

d'ingestion de salicylate, 48 0/0 s'il s'est agi d'instillatoin intra-rectale, et 88 0/0 dans le cas d'injectoin intra-veineuse.

Le maximum de l'élimination fut vers la 4e heure dans le premier cas, vers la 6e si le salicylate a été administré par voie veineuse, vers la 11e s'il s'est agi d'installation rectale.

Il ressort de ces expériences :

1o) que l'absorption du salicylate de soude par voie rectale subit un léger retard.

2o) que la quantité d'acide salicylique éliminé est de 20 0/0 supérieure per os, et de 40 0/0 supérieure par voie intra-veineuse ce qui paraît indiquer que dans ce cas des doses moindres sont aussi actives.

3o) que par voie veineuse l'élimination n'est pas plus rapide que par voie buccale ; elle est prolongée au contraire de plusieurs heures car elle dure en effet 34 heures au lieu de 25 par voie rectale et de 28 par voie buccale.

En 1922 Herissey-Firssinger et Debray, (14) avaient déjà étudié l'élimination du salicylate de soude administré par doses infinitésimales. La réaction salicylée dans les urines était positive dès la première heure avec maximum entre la deuxième et la quatrième et ceci avec des doses de 2 mmgr de médicament. Donc, il n'y a pas plus de seuil hépatique que de seuil rénal pour le salicylate à moins d'admettre pour les seuils une valeur infiniment petite.

Le foie normal ne retient rien, ce qui infirme les expériences de Roch et Schiff. (14) (Strasbourg 1921).

Aux multiples avantages que présente la médication salicylée, il est nécessaire d'opposer les incidents qui peuvent survenir au cours de celle-ci.

Ils sont souvent dus à l'accumulation du médicament, les reins fonctionnant imparfaitement, ou, à un défaut de technique. Ils comprennent d'abord des troubles digestifs (douleurs stomacales, nausées, vomissements, diarrhées) dus à une mauvaise administration du médicament par doses trop massives.

Des troubles auditifs ne sont pas rares (bourdonnements d'oreilles avec surdité plus ou moins complète) — des trobles visuels (diminution de l'acuité visuelle, mouches volantes, amblyopie).

Les troubles nerveux sont les plus importants allant des douleurs et bouffées de chaleur, avec sueurs profuses, jusqu'au délire salicylé.

Celui-ci survient souvent, avec de petites douses, quelques heures ou exceptionnellement cinq jours après l'administration de salicylate.

Le début a lieu brusquement ou après quelques prodromes, inconstants d'ailleurs, tels que loquacité, mobilité excessive des membres atteints alors que les douleurs s'apaisent et que la température baisse.

A la période d'état, le facies est vultueux. Le malade est en proie à une fureur agressive. Fait caractéristique, il présente des hallucinations exclusivement auditives.

Ce délire ne dure rarement plus de 24 à 48 heures ; il s'agit alors de malades tarés (alcooliques).

Le diagnostic est à faire uniquement avec le rhumatisme cérébral des classiques, rare à la vérité, caractérisé par l'hyperthermie, de la céphalée, et de la tachycardie.

Alfred Duba (10), qui a fait une étude approfondie de la question conseille des doses fortes de salicylate de soude, comme moyen prophylactique, tout en les diminuant quelque peu s'il s'agit de malades femmes, par conséquent vagotoniques et comme telles supportant moins bien les poisons.

A côté de ces accidents nerveux déjà signalés, il convient de citer certains troubles moteurs (raideur des jointures, extension tétanique de certains membres, secousses classiques avec hémiparésie).

J. Pelletier (20) publia en 1926 deux cas d'intoxication salicylée qui illustrent ces notions.

Dans l'un le malade présentait de la céphalée et de obnubilation de l'intelligence.

Dans l'autre, l'élocution était lente, embarrassée et chose curieuse il existait un décuplement de la personnalité. Dans les deux cas la suppression du médicament entraina la disparition de ces troubles.

Ces accidents sont de véritables phénomènes toxiques car le salicylate, comme tous les composés qui renferment dans leur molécule une fonction phénolique libre, est un composé toxique ; toutefois il semble

que la présence dans le noyau d'une fonction acide en octho par rapport à la fonction phénol diminue dans une certaine mesure la toxicité spécifique de la fonction phénol.

Pratiquement la plupart des incidents ou des accidents de la médication salicylée sont dus à une mauvaise administration du médicament et ils ne doivent pas à priori le faire condamner.

HISTORIQUE DE LA MÉDICATION SOUFRÉE

HISTORIQUE DE LA MEDICATION SALICYLEE

Le salicylate de soude remplaça dans la thérapeutique l'acide salicylique lorsque Buss (9) eut démontré que la combinaison saline était plus stable et que Kosler (9) lui eut attribué les mêmes propriétés physiologiques que ce dernier.

Dès 1876 le salicylate de soude est communément employé en France dans divers hopitaux par Guesneau de Mussy, Oulmont, Hardy, Jaccoud. (9)

Mais son emploi devient bientôt systématique dans le cas de rhumatisme articulaire aigu après les travaux de Sénator et Germain Sée. (9) On peut dire que ce dernier est le promoteur de la thérapeutique salicylée en France.

Après avoir été essayé comme antipyrétique, sans succès d'ailleurs, dans la typhoïde, le salicylate de soude fut reconnu comme le médicament spécifique du rhumatisme articulaire aigu.

La même année, Striker (15) de Vienne démontre l'influence rapide du salicylate de soude sur la cure de cette affection.

En Amérique, la découverte de ce médicament soulève le même enthousiasme qu'en France.

Le Dr W. S. Meharry (15) dit dans le British Medical Journal que d'après ses constatations journalières, le rhumatisme est une affection qui ne résiste plus à son spécifique.

En 1877, Germain Sée (21), dans une communication à l'Académie de Médecine, fait part des heureux résultats obtenus, par lui, dans la cure du rhumatisme articulaire aigu par le salicylate de soude.

A cette période d'enthousiasme pour ce nouveau médicament succède bientôt une période de défiance. Des auteurs allemands en particulier l'accusent de tous les méfaits.

Certains auteurs français, avec Jaccoud (15), par contre, le défendent.

Blanchier (15) dans sa thèse de Paris (1879) prétend que le salicylate de soude n'est pas un médicament très actif, en ce sens qu'il faut des doses considérables pour entraîner la mort. Mais cet auteur fait une confusion entre l'action toxique et l'action thérapeutique du médicament.

Les indications du salicylate de soude ne restent pas limitées seulement au rhumatisme articulaire aigu. Déjà Germain Lée (9) l'employait dans les arthrites blemorragiques, les arthrites chroniques, le rhumatisme noueux, la goutte, différentes névralgies (sciatique, céphalée, migraines), et les douleurs fulgurantes de l'ataxie locomtrice.

En 1893 Delmis (8) préconise ce médicament dans

le rhumatisme chronique simple, la goutte aigue et chronique. Il rapporte de plus l'opinion du professeur Hardy exprimée dans une clinique faite à la Charité. Ce dernier a recours à la médication salicylée depuis deux ans. Il administre par voie buccale de 4 à 6 gr. par jour pendant dix ou quinze jours en diminuant progressivement les doses jusqu'à 2 gr. ; il maintient cette dernière dose pendant dix jours : « car le lalicylate de soude ne coupe pas le rhumatisme comme le sulfate de quinine coupe les fièvres intermittentes, et si l'on cesse trop tôt l'emploi, les phénomènes rhumatismaux réapparaissent. »

Bouchard (2) en 1902 a recours au salicylate de soude dans le traitement des arthrites d'origine rhumatismales chroniques d'emblée, ou consécutives à une attaque de rhumatisme articulaire aigu. Les arthrites blemorragiques sont seulement améliorées.

En 1905 Jacquet et Lésary (21) obtiennent d'excellents résultats aussi bien dans les arthrites blemorragiques que dans les arthrites rhumatismales.

Mais avant de voir comment s'est modifié et perfectionné l'administration du salicylate de soude, il est nécessaire de considérer rapidement les controverses qui s'élevèrent entre les auteurs au sujet de l'action de ce médicament sur les complications rénales d'une part, et cardiaques d'autre part du rhumatisme articulaire aigu.

Déjà Germain Sée (9) le contre-indiquait s'il y avait néphrite avec congestion hémorragique ou avec albumine. On lui substituait alors l'antipyrine.

En 1887 Jaccoud (15) manifeste la même opinion.

En 1902 Bouchard, (21) ainsi que de nombreux auteurs, considèrent l'albuminurie comme une conséquence du traitement salicylé, et, en tous cas, comme une contre-indication absolue de son emploi. Il en est de même du rhumatisme articulaire associé à une néphrite chronique.

En 1907 Josserand (15) par contre prétend que la néphrite rhumatismale, tout comme la néphrite syphilitique est justiciable de la médication spécifique, bien que le salicylate de soude, comme le mercure, soit contre-indiqué dans le cas de néphrite banale.

Le professeur Robin, (15) en 1913, contre-indique le salicylate de soude lorsqu'il y a imperméabilité rénale absolue ou relative par néphrite glomérulaire (par scarlatine ou par néphrosclérose artérielle).

Mais pour les cas de néphrite bénigne : « la médication salicylée, non seulement n'aggrave pas l'albuminurie passagère, mais la fait rapidement disparaître en même temps que les autres affections rhumatismales ».

Oetinger (15) ne considère que deux contre-indications à cette médication : la grossesse et la néphrite. Cependant si l'albumine est peu abondante, cette con-

tre-indication n'est pas absolue. Si la néphrite est antérieure il conseille même le salicylate de soude à doses très faibles et avec précautions.

Talamon (15) est plus catégorique. D'après lui « l'albuminurie n'est pas une cause d'abstention, car on ne donnerait pas le salicylate dans les cas où il réussit le mieux, dans les formes aigues avec fièvre intense où les urines sont si souvent albumineuses.

Vidal (15) ajoute « qu'on y doit renoncer que si la néphrite est antérieure au rhumatisme : Sinon, si elle est liée au rhumatisme lui-même, il faut donner le salicylate. » Le professeur Pouchet, (15) par contre, dénie toute action antiseptique au salicyate et ne lui attribue qu'un rôle de solubilisateur et de calmant local.

Les reins normaux l'éliminent dans les 48 heures. S'ils fonctionnent imparfaitement, ils le conservent dans l'organisme pendant quinze jours. Le salicylate forme alors une combinaison albuminoïde mal connue, mais toxique, renfermant 18 0/0 d'acide salicylique.

Donc l'albumine quel qu'en soit l'origine est une contre-indication à cette médication, sa toxicité augmentante n raison directe de la non élimination.

Cette opinion est opposée à celle des auteurs Lyonais.

Les professeurs Lesieur, Froment et Bussy (15) prétendent que : « en dépit des faits expérimen-

taux qui ont établi l'action irritante de l'acide salicylique sur le rein, l'observation clinique montre qu'il ne faut pas hésiter à continuer le traitement salicylé dans le cas où le rhumatisme se complique de néphrite. De même, sous réserve d'une perméabilité rénale suffisante, le salicylate de soude ne doit pas être condamné à priori chez les brightiques qui font des poussées rhumatismales .

Josserand, (15) de son côté, à la suite de la communication de MM. Lesieur, Froment et Bussy, déclare « qu'il n'hésite pas chez un homme atteint de lésions rénales et de rhumatisme à donner du salicylate en surveillant ses effets ..

Ces deux dernières opinions ont encore force de loi aujourd'hui.

Au sujet de l'action du salicylate de soude sur les atteintes cardiaques du rhumatisme articulaire aigu, les théories n'ont pas été moins dissemblables.

Déjà Germain Sée (19) ne reconnaissait à ce médicament aucune action sur les « endocardites aigues » compliquant le rhumatisme.

En 1885, Jaccoud, (19) dans une leçon clinique faite à la Pitié déclare : « le salicylate de soude n'agit que sur les phénomènes articulaires du rhumatisme articulaire aigu ; il n'a pas de prise sur les manifestations viscérales de la maladie, et il est impuissant à les prévenir ».

Potain et Huchard (19) assurent, au contraire, que l'évolution des « complications cardiaques est améliorée et accélérée par l'emploi du salicylate de soude. Barth (19) ajoute : « loin de les favoriser, il les supprime ».

Puis en 1901, Chomet (19) conseille dans la « dilatation aigue du cœur » :

1°) d'agir sur l'infection rhumatismale par le salicylate de soude associé ou non à l'antipyrine.

2°) de tonifier la fibre cardiaque par l'emploi modéré de la digitale ou de la caféine en injections hypodermiques.

Merklen, (19) par contre, déclare : « Je n'hésite pas à suspendre l'emploi du salicylate de soude dans le cas de « dilatation cardiaque », et cela pour plusieurs raisons. Il est à remarquer tout d'abord que le médicament s'est généralement montré inefficace, que c'est un plein traitement salicylé, après plusieurs jours d'emploi ininterrompu du salicylate à doses plus ou moins élevées, sans détente notable ni des douleurs, ni de la fièvre, qu'éclatent les accidents cardiaques. Il s'agit sans doute de formes spéciales de l'infection rhumatismale parfois de toxémie profonde d'emblée sur lesquelles le médicament n'a pas de prise. Le salicylate n'est pas d'ailleurs responsable des accidents cardiaques et cérébraux qui se produisent, car ces accidents ont été observés bien avant l'époque où on a commencé à traiter

le rhumatisme articulaire aigu par le salicylate de soude ; mais il paraît évident qu'il les entretient ou les aggrave ».

Mery, (19) en 1902, est du même avis ; il ajoute qu'il faut craindre de donner le salicylate « en présence d'« accidents cardiaques » d'une grande intensité et qu'il faut certainement y renoncer lorsque le cœur présente un état d'affollement très marqué ».

Mais ce n'est pas une raison suffisante, pour condamner ce médicament, que son action soit difficilement efficace ou inconstante.

C'est l'opinion de Lesné, (19) qui, en 1904, donne : « d'autant plus de salicylate de soude qu'il y a une complication cardiaque, car celui-ci est excellent dans ce cas ».

Robin (19) affirme qu'en pareille circonstance, « à l'exemple de Huchard, il ne faut pas cesser le salicylate, mais parfois même augmenter la dose ; s'il survient un pouls rapide en discordance avec la température, des bruits du cœur sourds, avec ébauche de bruit de galop, symptomatiques d'une myocardite, on doit prescrire en plus deux à trois cuillères à soupe de digitale ».

Enfin Gaston Lyon et Weil, (19) en 1907, sont les derniers auteurs à supprimer le salicylate de soude lorsque le myocarde est touché.

Tout en continuant à être administré par voie

buccale, on tenta de renforcer l'action du salicylate de soude en l'introduisant par d'autres voies dans l'organisme. Cette idée donna naissance aux différents modes d'injections de ce médicament.

En 1895 le professeur Robin, (21) dans une leçn faite à la Pitié, parle pour la premiére fois des injectoins hypodermiques de salicylate de soude.

Puis, Bouchard, (21) dans un mémoire lu au Congrès du Caire en 1902 ainsi que dans une communication à la Socité Médicale des Hopitaux préconise celles-ci. Cet auteur devient le promoteur de cette nouvelle méthode d'administration du salicylate. En 1907, Gillain (19) dans sa thèse de Lyon, développe la technique de ces injections sous-cutanées à doses élevées préconisées par le professeur Weil « afin de combattre plus efficacement l'infection rhumatismale ». Il relate une expérience démontrant qu'en dissolvant le salicylate de soude dans deux fois son volume d'eau, on pouvait injecter 2 à 4 grammes au même point sans réaction locale.

Des injertions sous-cutanées de salicylate de soude aux injections endo-articulaires, il n'y avait qu'un pas.

Santini (21) en 1904 tenta pour la prèmière fois celles-ci avec succès.

L'année suivante Jacquet et Lesary (21) obtinrent d'excellents résultats avec cette méthode aussi bien dans les arthrites blémorragiques que dans les ar-

thrites rhumatismales. Ce sujet inspire d'ailleurs la thèse de Rosenthat (21) en 1910. Celui-ci reconnaît à cette médication un double avantage, une efficacité plus grande (5 à 6 grammes de salicylate par os agissant moins bien que 5 à 10 cgr. injectés à la périphérie de l'articulation malade), et pas de retentissement fâcheux sur l'économie. Il se sert d'une solution à 5 0/0, et il injecte 1 à 2 cc à la fois tous les jours ou tous les deux jours. Pour éviter la douleur passagère qui localement suit l'injection, il incorpore à la dilution de la cocaïne en solution à 1 0/0.

Alors que la pratique des injections hypodermiques de salicylate de soude se répand en France, Mariani (7) de Gênes, propose le premier dès 1902 les injections intra-veineuses de ce médicament.

Mendel (22) de Berlin, en 1904, s'inspirant de ces premiers essais, traite des cas de rhumatisme articulaire aigu par cette nouvelle méthode. Il en devient même le promoteur. Il injecte des doses de salicylate de soude variant de 0 gr. 20 à 0 gr. 40 d'une solution concentrée à 17 0/0. Il n'est pas partisan d'un traitement prolongé qu'il limite à 3 ou 4 injections.

En 1910 il se sert d'une solution caféinée.

Puis Paterson, (13) aux Etats-Unis, expérimente, en 1913, le salicylate de soude par voie veineuse chez l'enfant. Il se sert d'une solution faible de salicylate à laquelle il ajoute du gaïcol et de la glycérine.

En France, l'ophtalmologiste Darier (7) se sert couramment de ce mode d'administration du salicylate contre l'iritis rhumatismal. Conner, (13) aux Etats-Unis, publie en 1915 les excellents résultats obtenus avec une solution à 20 0/0 de salicylate de soude cristallisé, dissous dans l'eau distillée, dont il injecte 5 à 10 cc toutes les huit heures. Il insiste sur l'inocuité et l'absence de réaction locale ou générale à l'infection.

Cette nouvelle méthode tend à se généraliser de plus en plus. C'est ainsi, qu'en 1912, le professeur Gilbert, Coury et Besnard, (13) publient deux cas de manifestations endocarditiques au cours du rhumatisme articulaire aigu dans lesquels le processus entra en résolution sous l'influence d'injections intra-veineuses de salicylate de soude.

Ils se servaient d'une solution à 25 0/0.

Ils concluent ainsi : « A notre sens, la voie veineuse est une méthode adjuvante et qui ne permet pas facilement la répétition des doses ; elle reste une méthode d'exception qu'on doit réserver aux cas graves, aux complications endocarditiques ou cérébrales ».

En 1921 Lesné (13) parle des heureux résultats obtenus dans certains cas graves par l'usage de la voie endo-veineuse, tant chez l'adulte que chez l'enfant.

Le professeur Carnot (13) rapporte un cas de rhumatisme cérébral traité avec succès par cette méthode.

Lutembacher (3) (22) fait dans les mêmes moments une communication sur quatre adultes traités par ce procédé avec résultat satisfaisant.

Il injecte de trois à six grammes de salicylate de soude par 24 heures.

Il se sert d'une solution diluée au 1/20 ou même au 1/30.

« Ces injections intra-veineuses, dit-il, ont le grand avantage d'éviter les troubles gastriques ; en outre, il y a un certain intérêt à introduire directement dans le sang cette médication spécifique. Enfin l'action du salicylate ainsi injecté est certainement plus directe et plus efficace dans les « complications endocarditiques ».

Il prolonge le traitement de trois à quatre semaines à raison de 3 à 4 grammes de salicylate par jour. Car, « C'est en prolongeant ainsi le traitement, dit-il, que l'on évite le plus surement les complications et les récidives. Les formes légères sont les plus négligées ; le salicylate est vite abandonné dès que la fièvre tombe ; or ces formes légères récidivent et l'on a perdu une excellente occasion de stériliser l'organisme à un moment où il était particulièrement facile de le faire en prolongeant systématiquement le traitement salicylé ».

C'est pour cette raison, et pour éviter les récidives qu'il prescrit ensuite des cures d'entretien, dix jours chaque mois, à raison de 2 à 3 grammes de

salicylate de soude par jour, et cela, en l'absence de toute reprise de la maladie ; car ajoute-t-il : « ce qui agit dans une médication ce n'est pas ce que l'on introduit dans l'organisme, mais ce qui reste dans un temps donné ».

Dans les mêmes moments, Gilbert, Coury et Bénard, (22) pratiquent des injections concentrées à 25 0/0. L'élimination du salicylate injecté est complète en 12 à 13 heures, c'est pourquoi ils préconisent des injections bi-quotidiennes afin que l'organisme soit sous l'influence constante du médicament.

Schlesser, (22) dans sa thèse de Paris 1922, consacrée au traitement du rhumatisme articulaire aigu par les injections intra-veineuses de salicylate de soude, fait une étude approfondie sur l'élimination de ce médicament.

Le rein étant normal, il démontre que 1 gr de salicylate injecté par voie veineuse s'élimine dans l'urine pendant 13 heures ; 2 gr. pendant 18 heures ; 3 gr. pendant 36 à 48 heures. Il conclut en recommandant les injections bi-quotidiennes de salicylate à raison de 3 gr. par injection afin que l'organisme soit constamment sous l'influence d'une dose suffisante de médicament.

En 1923 le professeur Carnot (4) étend ce traitement à certaines affections du système nerveux que nous étudierons ultérieurement. Il recommande que le salicylate de soude employé soit parfaitement pur,

ne contenant ni molécule d'acide libre, ni phénols, ni traces de fer ; qu'il soit débarrassé de toute impureté par recristallisation. La solution doit être limpide, incolore, neutre au tournesol (montrant qu'elle ne renferme pas d'acide salicylique en excès) ; traitée par So^4H^2, elle ne doit donner aucune effervescence (élimination du carbonate de soude). Il est nécessaire qu'elle soit conservée dans des ampoules de verre neutre, non coloré (les verres colorés contenant souvent des traces de fer qui altèrent le salicylate et le rendent impropre à l'injection). Barry (2) met sur le compte des impuretés les réactions vives (Vertiges, frissons, élévation de température) qui accompagnent parfois les injections intra-veineuses de salicylate de soude. Il se sert d'une solution mère qu'il dilue au moment de l'emploi dans la quantité de sérum physiologique nécessaire pour obtenir une solution à 5 0/0.

Il débute par 1 gr. par jour de salicylate, en augmentant la dose de 1 gr. par jour sans dépasser 3 grammes.

A cette époque deux sortes de solutions sont employées : celles à forte concentration (20,30,40 0/0 dans H^2o distillée, selon la méthode de Sicard) et celles à concentration moyenne. Les premières provoquent souvent de la phlébosclérose et d'après Lutembacher, (18) elles altèreraient les globules rouges et seraient irritantes pour le cœur.

Les dernières comprennent : la solution de Carnot (7) à 40 0/0 dans l'eau distillée (mais elle nécessite de trop grosses quantités de liquide pour obtenir une dose suffisante, et, en second lieu, elle obstrue les veines), et la solution de R. Bénard (7) à 10 0/0, dans une solution glucosée à 10 0/0.

Lutembacher (18) la trouve trop concentrée pour un traitement prolongé et lui préfère une solution au 1/20. Il se sert actuellement d'une solution à 5 0/0 des trois salicylates de sodium, de calcium, de potassium afin de moins surcharger l'organisme en ion sodium. La tolérance de cette nouvelle solution par voie endo-veineuse est parfaite.

Ces injections intra-veineuses ne donnent lieu à aucun phénomène d'intoxication salicylé. Weil Hallé et Chabanier, (7) ont observé cependant des chocs extrêmement violents. Mais ceux-ci sont évités en employant des produits purs et des solutions fraîchement préparées.

Alors que les injections hypodermiques et endo-articulaires se répandaient et que l'on tentait les premières injections intra-veineuses de salicylate de soude, certains auteurs avaient fait l'essai d'un traitement sérothérapique du rhumatisme articulaire aigu.

En 1907, Rosenthal (21) prétend que l'infection rhumatismale est due à un bacille anacrobie spécifique (bacille d'Achalme, variété rhumatismale de Thiroloix et Rosenthal).

Il obtient grâce à une méthode d'atténuation des cultures d'un bacille, qui lui est particulière (aérobisation des anaérolies) un sérum, le sérum R, dont l'efficacité serait grande. Ce sérum est employé simultanément avec le salicylate et l'electrargol.

Cette nouvelle méthode de traitement du rhumatisme aigu, séduisante au premier abord, ne donna pas les résultats que l'on espérait.

Citons enfin comme mode d'administration adjuvante du salicylate de soude : la voie rectale.

Elle fut préconisée pour la première fois par Lesne (13) en 1922. Elle est indiquée lorsqu'il y a intolérance du médicament per os et par voie veineuse. La dose quotidienne est ainsi donnée en deux fois.

Depuis quelques années, la médication salicylée a singulièrement pris de l'importance en s'étendant à certaines affections du système nerveux. C'est ainsi que dès 1923 le professeur Carnot (4) entreprend pour la première fois le traitement de l'encéphalite épidémique par des injections intra-veineuses de salicylate de soude. En collaboration avec Blamoutier (4) il publie les observations de deux cas graves d'encéphalite, l'un à forme de chorée aigue, l'autre à forme léthargique. Les résultats obtenus sont très remarquables, la cessation des accidents ayant coincidé dans les deux cas avec le traitement salicylé et leur reprise dans un cas avec sa cessation.

La même année Barry (2) consacre sa thèse au mê-

me sujet et il publie dix observatoins de malades atteints d'encéphalite épidémique améliorés ou guéris par la médication salicylée.

Cette action du salicylate de soude sur le virus encéphalique est en outre prouvée par une série de recherches faites dans les mêmes moments au laboratoire de thérapeutique de la Faculté de Médecine par le professeur Carnot et le professeur agrégé Harvier (2). Ceux-ci concluent : 1°) que le traitement salicycylé est indiqué dans toutes les formes aigues de l'encéphalite ; 2°) qu'expérimentalement le salicylate de soude au 1/20 parait neutraliser le virus in vitro, et un traitement préventif de 4 jours suivi d'un traitement curatif de 20 jours par injections intra-veineuses d'une solution à 5 % parait empêcher l'évolution de l'affection chez un lapin inoculé à la cornée ; 3°) le traitement salicylé est sans influence sur les sequelles.

Ce nouveau traitement de l'encéphalite épidémique tend de plus en plus à se généraliser.

En 1924 Rathery et Gournay (3) d'une part, Courcoux et Meignaut (3) d'autre part font des communications sur ce sujet.

En 1925 Courcoux et Meignaut (3) dans le Progrès Médical parlent à nouveau de leurs résultats obtenus par ce traitement.

Dénéchau d'Angers et Barbery (3) font dans les mêmes moments une communication à la Société Mé-

dicale des Hopitaux sur un cas d'encéphalite aigue àt ype léthargique traitée par le salicylate de soude par voie endo-veineuse.

Cette question du traitement de l'encéphalite aigue fut mise au point la même année par la communication faite à la Société Médicale des Hopitaux par Bénard, Marchal et Bureau (3).

En 1926, Foix, Chavany et Lévy (12) avaient expérimenté pour la première fois ce mode de traitement dans la sclérose en plaques.

Chavany (7) en 1927 a obtenu d'excellents résultats confirmant les conclusions de ces auteurs.

Enfin, de Vaugirard, Tapie et Jouane (12) recommandent en 1928 le salicylate de soude dans la chorée aigue, et Chauffard (12) dans les injections biliaires.

METABOLISME ET HISTORIQUE

DE LA MEDICATION SOUFREE

METABOLISME DU SOUFRE

Métabolisme du soufre — Les travaux récents démontrent que le soufre est absolument indispensable à la structure et au bon fonctionnement de chacune de nos cellules.

Pas une molécule protéique ne peut exister sans sans faire entrer celui-ci dans sa constitution.

Les professeurs Robin et Maillard (36) déclarent à ce sujet que « le soufre dépasse en importance le phosphore lui-même, non seulement par sa quantité mais surtout par la multiplicité des formes chimiques qu'il revêt dans son trajet à travers l'organisme et par la variété des réactions auxquelles il se prête, prenant ainsi une part importante au jeu des échanges matériels de la vie ».

Par ailleurs, les phénomènes chimiques qui se trouvent à la base du fonctionnement cellulaire, sont des réactions d'oxydation ou de réduction ; or celles-ci seraient catalysées par les corps sulfurés.

Le soufre joue donc dans l'organisme deux rôles bien distincts :

1°) un rôle matériel : constitutif de nos albuminoïdes = Rôle anabolique de Flurin (39).

2°)un rôle dynamique : régulateur des phénomènes d'oxydo-réduction donc de nutrition = Rôle catabolique de Flurin (32).

Le soufre, en effet, fait partie intégrante de presque tous nos tissus, de nos humeurs.

La teneur des différentes matières albuminoïdes varie de 1 à 2 0/0 sauf pour les kératines du revêtement épidermique où elle atteint 5 0/0.

D'après L. Lematte (37) le squelette contient 0,892 de soufre pour 1.000.

Les muscles 1.80
Le cervelet 1.050
Le cerveau 0.673
Le foie 1.542
La rate 1.361
Le corps thyroïde 1.315
Les reins 1.420
Les poumons 1.650
Le cœur 0.953
Le sang 1.230.

Chez un sujet normal de 65 kgr, le soufre total atteint 82 gr. 880 et l'azote : 1448 gr. 858.

Le rapport $\frac{5}{Az} = \frac{1}{18}$ environ.

Dans l'étude du bilan de la nutrition, en enlevant des quantités éliminées par les urines, celles appor-

tées par les aliments, on peut évaluer le déficit organique en faisant ce rapport. Chaque kgr de poids corporel disparu se traduit donc par une perte de 18 gr. d'Az et de 1 gr. de S.

Le soufre se trouve ainsi réparti dans nos organes sous des formes très diverses.

Tout d'abord. Le soufre aminé de l'organisme comprend la cystéine, le glutathion et le philothion.

La cystéine est un amino-acide retiré des albuminoïdes. Celle-ci en soudant deux de ses molécules donne la cystine.

Le philothion fut découvert par Rey-Paillade (37) en 1888. Il dénomma ainsi un principe défini, répandu dans notre organisme et ayant la propriété d'hydrogéner le soufre à la température ordinaire.

F. C. Hopkin, (37) de son côté, isola de la levure de bière un dispeptide formé par la réunion de la cystéine et de l'acide glutamique.

Il obtint ainsi le glutathion.

Celui-ci est un vecteur d'oxygène ; Blanchetière et Binet (37) l'ont dosé chez le chien.

Le soufre se trouve ensuite dans l'organisme à l'état lypoïdique sous forme de jégorine et de protagons.

Le soufre glucothionique existe dans certaines glandes et leur sécrétion, tel l'acide taurocholique de la bile.

Le soufre existe également sous cette forme dans

les cartilages sous le nom d'acide chondroïtine sulfurique. Sa présence communique au tissu conjonctif des propriétés toutes spéciales qui caractérisent le cartilage et qui expliquent son rôle important dans le maintien et le rétablissement de l'appareil articulaire à l'état d'intégrité.

Le soufre pigmentaire se rencontre dans le pigment surrénal, la mélanine et l'hémoglobine. Dans ce dernier corps, les recherches de Debaure (32) montrent que le rapport $\frac{Fe}{S}$ est constant pour chaque animal et « il est probable, ajoute l'auteur, que le rôle du soufre dans ce pigment ait autant d'importance que celui du fer ».

Les composés soufrés de l'organisme sous leur forme aminée, lipoïdique, glucothionique et pigmentaire, sont donc très nombreux. Leur variation, la reversibilité des disulfures, font du soufre le seul corps capable de régulariser le métabolisme des composés de toutes natures qui interviennent dans l'alimentation cellulaire.

L'assimilation du soufre par l'organisme est très complexe. Elle a pour origine le soufre endogène et surtout le soufre exogène.

Le premier provient de l'autolyse in vivo et le second d'apports alimentaires.

D'après Lematte, (37) l'apport en soufre des aliments est de 3 gr. 725 (en SO_4H_2) par 24 heures.

Quand le cycle des échanges est terminé, on retrouve 3 gr. 500 de soufre dans les urines et 0gr.225 dans les feces. Pour 100 gr. d'apports en soufre, 94 s'éliminent par le rein, alors que pour 100 gr. d'apports en azote, 70 s'éliminent par le rein.

Ce soufre est éliminé sous forme de soufre oxydé (des sulfates) de soufre non oxydé et de soufre des sulfo-éthers.

L'auteur a constaté de plus que l'inanition fait diminuer l'excrétion de So4H2 des sulfates et fait monter les acides sulfo-conjugués jusqu'à 30 0/0 de l'acide sulfurique total. Si le régime est riche en féculents, les sulfo-conjugués diminuent. Etant donné la teneur des muscles en soufre il s'en suit que, dans toutes les maladies consomptives, l'amaigrissement est accompagné d'une perte de soufre et d'azote.

Quant au soufre neutre il se produit lorsqu'une partie des fragments de l'albuminoïde alimentaire échappe à l'oxydation. On peut le retrouver dans l'urine. Lorsqu'il s'y trouve à un degré intense : c'est ce que l'on observe sous le nom de cystinurie.

L'élévation anormale du taux du S. neutre serait due à une insuffisance fonctionnelle du foie et des surrénales.

Par ailleurs, on sait que les bactéries de l'intestin attaquent les albuminoïdes ou leurs produits de désagrégation ; ils produisent de l'indol et du scatol.

Or ces corps se conjuguent avec So4H2 libéré par la digestion des protides.

Ces phénols se combinent donc avec So4H2 pour donner les acides sulfo-conjugués que l'on rencontre dans l'urine combinée à la potasse.

Nous avons vu précédemment que les aliments apportaient à l'organisme une faible quantité de soufre. Lapeyre-Mensignac (36) a insisté dans sa thèse sur les difficultés qui entravent la nutrition sulfurée.

Ce sont :

1°) le ravitaillement insuffisant en soufre fourni par l'alimentation courante.

2°) la transformation rapide du groupement soufré des albuminoïdes en hydrogène sulfuré.

3°) la tendance facheuse de nos tissus à perdre dans diverses circonstances pathologiques une partie du soufre qui leur est normalement indispensable.

Le soufre introquit dans l'organisme et subissant lest ransformations indiquées plus haut, à une action manifeste sur certaines glandes du tube digestif, telles le foie, le pancréas et les surrénales. Ces notions résultent des travaux de Debaure, (32) de Loeper et Bory (30).

Le foie ayant oxydé le soufre (fonction thio-oxydante), l'ayant fixé (fonction thiopénique) et l'ayant combiné en particulier aux produits toxiques de l'intestin (fonction de thio-conjugaison), contient ce corps en réserve, élabore des corps semblables au gluta-

thion, et oxyde l'excès de soufre pour former la taurine de la bile.

Par contre, le soufre, par des phénomènes d'oxydo-réduction, augmente les combustions de l'organisme, et améliore le cœfficient azoturique. Les dérivés azotés, mieux désintégrés, s'éliminent plus facilement. Il en résulte que les acidents d'arthritisme s'atténuent.

Sous l'influence du soufre, les albuminoïdes, l'hémoglobine se constituent et remplacent ceux qui sont usés.

De plus la fonction biliaire se régularise. La bile sulfonant les phénols, désinfecte l'intestin et émulsionne les graisses. La toxicité des phénols est ainsi annihibée.

Le soufre colloïdal est capable, du reste de sulfoner directement les phénols, tout comme celui de la taurine. Ceux-ci n'étant plus oxiques, s'éliminent.

Enfin le soufre, en facilitant le fonctionnement du foie, permet à celui-ci de mieux résister à toutes intoxications qui se localisent dans cet organe.

Le soufre, ainsi assimilé par l'organisme, s'élimine sous trois formes principales comme l'a montré Debaure (32).

1°) le soufre neutre, qui est une véritable perte, provenant d'un départ d'albuminoïdes

2°) les éthers sulfuriques où le soufre est en par-

tie oxydé (cas de la taurine de la bile et des phénols sulfo-conjugués).

3°) les sulfates.

Le soufre y est au terme ultime d'oxydation il a subi le maximum de ses involutions, et, il est devenu un produit de déchet rejeté par l'organisme.

Il en résulte qu'en thérapeutique, le soufre ne doit pas être oxydé ; il doit être ou bien neutre, ou de préférence, le soufre lui-même : le soufre colloïdal.

D'après Lematte, (37) les quantités de soufre acide ou neutre éliminées varient avec l'alimentation, le moment de la journée, l'activité musculaire et l'ingestion de certains médicaments.

Les travaux récents de Loeper et Bory (39) démontrent enfin que la désassimilation soufrée est mesurée par l'excrétion du soufre :

1°) biliaire : la taurine biliaire, premier stade d'oxydation de la cystine, que l'intestin résorbe pour la retourner à l'usine hépatique.

2°) urinaire, le soufre sulfurique, minéral ou sulfo-conjugué ; le soufre neutre, le taux du soufre total ; les rapports en comparaison de ce dernier du soufre neutre (Cœfficient d'oxydation du soufre) et du soufre conjugué (Cœfficient des putréfactions intestinales) mesurent une désassimilation dont le foie demeure la principale origine.

3°) Cutanée : par la sueur, par la desquamation épidermique.

4°) Salivaire.

5°) Bronchique.

6°) Intestinale.

Il résulte de ces notions que le soufre est indispensable aux phénomènes biologiques de la vie.

Debaure (32) affirme à ce sujet que : « son action catalytique des phénomènes d'oxydo-réduction, qui se passent dans les cellules, est à la base même du bon fonctionnement général ».

Enfin les dérivés toxiques, azotés, métalliques, phénolés se trouvent désintégrés, grâce à ce corps, ou bien leur toxicité est annihibée.

HISTORIQUE DE LA MEDICATION SOUFREE

La médication soufrée est une des plus anciennes acquisitions de la thérapeutique.

C'est ainsi que dix siècles avant Jésus-Christ les vapeurs sulfurées sont employées pour assainir les lieux supposés insalubres. Achille purifie sa coupe avec du soufre avant de faire ses libations à Jupiter pour se rendre le dieu favorable. (Iliade, chant XVI). Cette substance avait en effet un caractère sacré pour les Grecs et même pour les Roumains.

Ulysse purifie sa demeure à l'aide de soufre brulé.

Puis Hypocrate (33) l'associe à la Sandaraque contre l'hystérie.

Aristote (33) parle de ses propriétés funestes pour les insectes qui sont tués par ses vapeurs.

Celse (33) lui attribue la vertu de calmer certains états douloureux lorsqu'on pratique sur le siège du mal des fomentations avec de l'eau à laquelle on ajoute du soufre et qu'on porte à l'ébullition.

Pline (33) est que les cataplasmes ou emplâtres de soufre sont maturatifs ou résolutifs des abcès ou phlegmon et calment les douleurs de sein et de rein ; que ce médicament associé à la tormentine réussit

bien contre certaines dermatoses prurigineuses et contre les dartres ; qu'en électuaire il est fort bon chez les sujets qui ont l'haleine courte ou crachant des mucosités fétides ; qui combiné enfin avec le nitre et le vinaigre, il combat le vitiligo.

On voit ainsi en germe les applications les plus satisfaisantes que la science moderne attribue à ce médicament. Par ailleurs les travaux récents confirment l'exactitude de ces observations anciennes.

Pendant très longtemps la médication soufrée ne progresse pas. On ne rétrouve en effet de nouvelles études sur le soufre qu'au XVIIIe siècle.

Poleman (43) enseigne en 1721 que « le soufre est un baume qui conserve tout, qui teint tout avec sa teinture et élève tout à la perfection ». Il prétend de plus que le soufre produit dans le corps humain un renouvellement, une purification et une restitution parfaite de toutes les forces.

Plus tard certains auteurs rangent le soufre parmi les médicaments incertae sedis. On a tendance à le placer parmi les cupnéiques à cause de son action sur l'ensemble des phénomènes de la respiration.

Le soufre est employé alors sous trois formes : le soufre ordinaire, ou soufre en canon, le soufre en fleur lavé ou non et le soufre précipité. Ce dernier est le plus actif et cependant le soufre sublimé lavé est le plus employé.

C'est pourquoi Fournier, (44) en 1895, recommande l'usage du soufre précipité.

P. Ferras (35) en 1898 lui reconnaît des propriétés laxatives pour des doses inférieures à 4 gr. per os, et purgatives à des doses supérieures.

Dès lors, la médication soufrée tend à se généraliser de plus en plus. La multiplicité de ses applications rend désormais nécessaire l'étude successive de l'administration du soufre : dans les maladies respiratoires, dans les dermatoses, les maladies parasitaires et infectieuses.

Il conviendra d'étudier ensuite le soufre colloïdal, les huiles soufrées et les eaux minérales sulfureuses.

Après quoi il restera à considérer les indications du soufre dans le rhumatisme articulaire aigu, l'association du soufre et de l'iode dans les maladies constitutionnelles, l'association du soufre et du mercure dans la syphilis : applications les plus récentes de la médication soufrée.

Depuis très lontemps le soufre est prescrit dans un certain nombre d'affections pulmonaires. C'est ainsi qu'au XVIII siècle ce médicament est couramment employé dans presque toutes les maladies aigues du poumon.

Le professeur Maillart (34) recommande en 1907 la médication soufrée dans les pharyngites et les bronchroniques.

Geber et Bloch (30) en 1924 obtiennent d'heureux résultats avec cette médication dans les bronchites infantiles.

Bien plus nombreuses, certes, sont les applications de la médication soufrée dans les dermatoses, les maladies parasitaires et infectieuses. Dès le XVIIIe siècle le soufre est couramment employé dans l'éczéma, la gale, comme vermifuge, ainsi que dans certaines maladies contagieuses telles la rougeole et la diphtérie.

En 1895 Fournier (44) déclare que le soufre fut pendant longtemps « le roi de la thérapeutique des maladies cutanées ». Il n'en est plus de même à cette époque, et, il réagit contre certains auteurs qui lui reprochent de débiliter outre mesure l'organisme et de donner des résultats inégaux selon les préparations. Maillard (34) en 1907 prescrit le soufre dans le traitement de la gale, l'acné, la pelade, l'urticaire chronique, l'eczéma et le psoriasis. Larat (30) en 1925, Tixier et Rize (31) en 1927, Gardère et Weil (30) en 1928 lui reconnaissent les mêmes indications.

Le soufre en nature étant peu assimilable on s'efforça de l'administrer sous une autre forme.

Les recherches du professeur Maillard, (34) (30) en 1906, aboutissent à la découverte du Soufre Colloïdal.

C'est à lui, en effet, que revient le mérite d'avoir obtenu le premier du soufre colloïdal stable, à l'état de solution pure et titrée. Ses travaux et ceux du professeur Robin ont largement contribué à intro-

duire dans l'organisme cette novelle préparation soufrée en ingestion et en injection.

Le professeur Maillard (34) obtient le soufre colloïdal en faisant réagir l'hydrogène sulfuré sur l'anhydride sulfureux :

$$So2+2H2s=2H2o+3S \text{ (Colloïdal)}$$

On savait déjà, depuis les travaux de Wackenroder, (31) que le soufre libéré dans cette réaction complexe possédait l'état colloïdal.....

On obtient ainsi un dépot abondant de flocons de soufre non coagulé. Séparés de l'eau mère chargée de l'acide polythionique, ces flocons se redissolvent instantanément dans l'eau distillée. C'est en opérant de la sorte, avec la plus grande propreté et en protégeant avec soin le soufré de l'action coagulante de substances étrangères que Maillard (30) est parvenu à une préparation pratique d'une solution colloïdale stable.

Le soufre colloïdal en solution aqueuse est jaune avec une fluorescence verdâtre par refexion, brun rouge à brun jaune par transmission. Il doit être en solution aqueuse pour conserver son état colloïdal qu'il perd sans remission si on le prive d'eau. On peut l'incorporer sous cette forme à une pommade ou à des ovules gélatineux.

Il se coagule au contact des electrolytes.

C'est en partant de cette solution aqueuse que le professeur Maillard (34) démontre l'absorption inté-

grale du soufre colloïdal par la muqueuse digestive et son introduction directe dans les échanges sulfurés de l'organisme.

Il se sert d'une solution contenant 0gr. 20 de soufre par cuillère à soupe.

Il prescrit généralement une cuillère à soupe au milieu ou vers la fin des repas pour éviter une coagulation trop rapide par le suc gastrique.

Le seul inconvénient de cette indication est qu'elle déclanche parfois de la diarrhée.

Dans les mêmes moments d'autres auteurs s'efforcent également d'obtenir du soufre colloïdal.

C'est ainsi que Louis Bory (34) (26) fait part en 1907 à la société de biologie de ses premières recherches.

Il met du soufre lavé en contact avec le la glycérine dans un tube à essai. Il porte le tout à ébullition, filtre et laisse refroidir. Il obtient une fine fine émulsion blanche, laiteuse constituée par du soufre précipité extrêmement fin en suspension dans la glycérine.

Au moment d'injecter cette préparation par voie sous cutanée et mélange deux parties de celle-ci sous cutanée et mélange deux parties de celle-ci avec une partie de sérum artificiel afin d'éviter la douleur qui suit habituellement l'injection.

L'année suivante, en partant du soufre, de l'eau et de la glycérine, il obtient un mélange homogène, jaune clair traversant les filtres, mais instable, car il précipite par la chaleur.

Desmoulières (27) fit les dosages de ces deux préparations différentes ; il trouva 3 cgr. de soufre par litre pour la première et 16 cgr. par litre pour la seconde.

Bory prescrit ce soufre, dit colloïdal, en injections sous-cutanées ou intra-veineuses au taux salin ordinaire des solutions physiologiques.

De leur côté, Schade et Fleig (34) (30) (de Montpellier) entreprennent une vaste étude sur le soufre en nature, insolubles colloïdal ou à l'état naissant, soit en injections sous-cutanées, soit en injections intra-veineuses.

Or ces auteurs, ainsi que Bory, (30) n'obtinrent pas de soufre colloïdal, mais seulement une solution de soufre coagulé maintenu en fine émulsion. ueQlques années plus tard, en 1911, le professeur Maillard (36) précise d'ailleurs les caractères distinctifs du soufre colloïdal.

Il déclare d'abord que le soufre, pour rester à l'état colloïdal, doit être à l'état de solution aqueuse. Examinée par réflexion cette solution est jaune et avec une fluorescence verdâtre d'autant plus accentuée que la dilution est plus forte. Par transmission, la soteurs, (concentration), montre une coloration brunlution, dont la translucidité varie avec divers facrouge ou brun-jaune caractéristique.

La solution colloïdale peut être soumise à l'ébullition qui augmente la transparence. Elle peut être

additionnée impunément d'alcool ou d'alcool et d'éther.

Si à une solution colloïdale de soufre on ajoute divers électrolytes (Cacl2) on assiste à un phénomène très net de coagulation.

Le professeur Robin (34) (40) en 1913, en collaboration avec Maillard précisent l'administration du soufre colloïdal.

Ces auteurs constatent fréquemment, après ces injections, des réactions générales assez intenses.

L'élévation de la température est tout d'abord annoncée par un frisson violent survenant 40 à 50' après l'injection, et durant 20 minutes. Une transpiration abondante se produit. Le malade est somnolent.

La température s'élève progressivement à 40°, parfois même 41 ; puis s'abaisse brusquement à la normale.

Celle-ci dépend :

1°) de l'acuité du rhumatisme.

2°) de la dose de soufre colloïdal injectée.

3°) de la répétition des doses.

Le pouls est accéléré et la pression artérielle subit quelques variations.

Des examens de sang montrent que les globules rouges s'élèvent à 2 ou 300.000 et les globules blancs à 6 ou 7.000.

Trois jours après l'injection, les auteurs constatent que le nombre de ces derniers s'abaisse au-

dessous de la normale puis se relève. Dans le premier cas ils constatent une leucocytose polynucléaire, et dans le second une leucocytose à prédominance de lymphocytes avec rares éosinophiles.

L'examen cytologique du liquide articulaire montre d'ailleurs un certain parallélisme retardé avec l'examen du sang. C'est ainsi que la polynucléose n'apparaît que quatre jours après l'injection.

Les travaux de Cawadias, (40) l'année suivante, corroborent ces observations.

Robin et Maillard (36) prescrivent chaque jour deux cuillères à soupe de liqueur titrée à raison de 0gr. 20 par 15cc et ils insistent pour que cette solution soit prise vers la fin des repas. Quelque temps puls tard le professeur Maillard (47) formule ses conclusions sur l'ingestion du soufre colloïdal. Tout d'abord son absorption digestive est très rapide et presqu'intégrale.

En second lieu, le soufre colloïdal absorbé s'élimine en majeure partie par les urines dans les 24 heures.

Le soufre supplémentaire, ainsi éliminé, ne se trouve à l'état sulfurique ionisable (sulfates minéraux) que pour une fraction voisine de la moitié ou des deux tiers. Lors de la suppression du soufre colloïdal, le soufre des éthers subit dans les 24 heures une chute importante, et cette baisse n'est pas simplement compensatrice de la décharge précédente, car

elle est trois fois plus considérable. En dernier lieu, le soufre colloïdal ingéré s'élimine dans les 24 heures pour une fraction voisine de la moitié à l'état de composés non sulfiriques.

Cependant le soufre colloïdal per os donnait des résultats très inconstants. C'est pourquoi certains auteurs cherchèrent à l'administrer par une autre voie.

Loeper et Vahram (30) l'expérimentent en 1915 pour la première fois en injectins intra-veineuses à raison de 1 à 2cc (0 mmgr. 33 à 0mmgr. 66 de soufre colloïdal) tous les jours ou tous les deux jours, en débutant par 1/2 cc.

Nous reviendrons d'ailleurs ultérieurement sur d'autres résultats obtenus par ces auteurs et confirmés par la communication de Henry Rourges (29) en 1919.

En dernier lieu il convient de citer l'emploi, par certains auteurs allemands, en 1928, tels que Habler, Weitzenfeld et Kutesky, (30) d'une suspension colloïdale de soufre dans la gélatine : le « Sufrogel ». Ils prescrivent des séries de dix injections intra-musculaires hebdomadaires. Celles-ci s'accompagnent d'une faible réaction locale avec élévation passagère de la température de 1° et une exacerbation légère des douleurs.

L'emploi des huiles soufrées remonte à l'époque où fut obtenu pour la première fois le soufre colloïdal.

C'est ainsi que Louis Bory, (27) obtient en 1907, en partant du soufre, de l'eau et de la glycérine une solution vraie, limpide jaune et neutre au tournesol. Puis il modifie sa technique et se sert d'une dissolution de soufre dans l'huile à une forte température. Cette solution est défectueuse car la plus grande partie du soufre se combine sous l'influence de la chaleur et ce sont des combinaisons organiques que l'on injecte.

Delaye et Piot (30) préparent la même année une solution huileuse pure et titrée qui ne dnne pas de réaction locale. Louis Bory (30) poursuit ensuite ses recherches sur les huiles soufrées. En 1917, il déclare à la société de biologie que trois corps tolérables par l'organisme, dissolvent d'assez grandes quantités de soufre dans certaines conditions, à savoir : le camphre, l'huile de sésame et l'huile de vaseline. Il affirme, de plus, que le camphre favorise l'incorporation de soufre aux autres dissolvants ou excipients habituellement employés.

C'est ainsi qu'avec 1 gr. de soufre et 5 gr. de camphre, il obtient une masse solidifiée qui se redissout trés facilement à une douce température (au bain-mariee) dans les corps gras, tels que la vaseline, l'huile de vaseline, les huiles végétales en général et surtout l'huile de sésame.

L'huile de vaseline et l'huile de sésame sont les deux meilleurs dissolvants du soufre que puisse tolérer l'organisme.

L'auteur préconise la préparation suivante :

S. précipité 0gr.10
Camphre 1 gramme.
Huile 1 gramme.

Mais cette solution est peu stable, douloureuse et provoquant des réactions fébriles.

C'est pourquoi en collaboration avec Jacquel (30) il préfère celle-ci :

Soufre précipité 0gr. 20
Huile de sésame ou de vaseline 100cc.

dont il injecte 2 à 5 cc (1 gr. de S. par 5cc) ou bien :

Soufre précipité 0gr. 20
Eucalyptol 20cc
Huile de sésame 80cc

à raison de 2 à 5cc par injection intramusculaire.

Le malade ressent localement une sensation de tension pénible. La réaction fébrile, inévitable dans la thérapeutique soufrée, varie selon les sujets. Elle cède d'ailleurs à l'aspirine et au pyramidon.

En 1918 Bory (31) modifie les préparations antérieures d'huile soufrée par l'adjonction de camphre, corps solubilisant une plus grande quantité de soufre.

Il obtient ainsi une préparation à 1 0/0.

Soufre précipité 1 gr.
Gaïacol 5 gr.
Camphre 10 gr.

Eucalyptol 20 gr.

Huile de sésame QSP 100 cc.

Henry Rourges (29) emploie en 1919 une solution huileuse stérilisée au titre de 1 gr. de soufre pour 100 d'huile de sésame. Il injecte 5cc de celle-ci tous les trois jours puis une fois par semaine.

Or cette solution est défectueuse du fait qu'elle est obtenue par chauffage à 155°. Il en résulte que l'on injecte une combinaison organique de soufre.

L'auteur a recherché en outre, pour se rendre compte de l'influence exercée par le médicament sur les échanges sulfurés de l'organisme, les variations des produits sulfurés excrétés par les urines en procédant à des dosages successifs des sulfates, des phénols-sulfates et du soufre neutre qui constituent les formes sous lesquelles on rencontre le soufre dans l'urine. Il arrive aux conclusions suivantes : la quantité de soufre excrétée par les urines subit, au fur et à mesure de la poursuite du traitement soufré, une diminution progressive la rapprochant insensiblement de la normale qui atteint chez le sujet sain 2 gr. environ par 24 heures.

Donc, sous l'influence de la médication, la nutrition sulfurée passagèrement troublée dans son métabolisme, tend à se régulariser pour revenir petit à petit à son état d'équilibre.

L'année suivante Szkolnik (45) préconise dans sa

thèse la formule de Brisson. Cet auteur remplace l'huile de sésame par l'huile de foie de morue qui est plus absorbable.

Pautrier (30) publie ensuite en 1921 les résultats qu'il a obtenus avec une huile soufrée un peu différente de celle de Bory. Il se sert de soufre octaédrique, car celui-ci est le plus pur, le plus actif et le plus soluble. Il emploie comme excipient l'huile de foie de morue ou la graisse de rognon de cheval, huiles mieux tolérés par l'organisme.

Pour favoriser la dissolution du soufre, il ajoute à l'huile de la cholestérine.....

Enfin l'eucalyptol est là pour fluidifier et diminuer la douleur :

Soufre octaédrique 8 gr.
Huile cholestérinée 80 gr.
Eucalyptol 20 gr.

Plus récemment Geber et Bloch, (30) en 1921 se servent d'une huile soufrée à 1 0/0 contenant du gaïacol, du camphre et de la novocaïne pour éviter la douleur.

Alors que certains auteurs consacraient tous leurs efforts à la préparation du soufre colloïdale ou des huiles soufrés, d'autres tentaient de pratiquer des injections intra-tissulaires d'eaux minérales sulfurées. C'est à Fleig (30) de Montpellier que sont dues les premières tentatives en 1907. Billard (30) fit quelques essais en 1908 à Clermont-Ferrand. Ils furent

suivis de ceux de Gaston et Fereyrolles (30) à la Bourboule, ceux de Daupeyroux, Versepuy et Trémolière (30) en 1909.

Cette même année Fleig (30) expérimenta le premier l'eau d'Uriage en injections intra-veineuses. Il administre de fortes doses 4 à 500 cc deux fois par semaine. Larat (30) en 1925 dans une note à l'Académie de Médecine, rappelle l'isotonie de l'eau d'Uriage et l'absence absolue d'hémolyse en présence de globules rouges. Depuis cette eau sulfurée est couramment employée par Chauchard, Bénard et Joltrain, Tixier et Bize (30) en 1927, puis l'année suivante par Gardère et Weil. (30)

Rouyer (30) lui consacre sa thèse en 1929.

Une des applications de la médication soufrée, se rattachant au sujet même de cet ouvrage, est le traitement du rhumatisme articulaire aigu.

Lœper et Vahram (40) expérimentent les premiers cette thérapeutique en 1915 dans des cas de rhumatisme articulaire aigu salicylo-résistant.

D'après Lœper (40) le soufre est un « spécifique de l'organe articulaire quelque soit la maladie elle-même », car, le soufre agit en effet sur les rhumatismes aigus d'autre origine et d'autre nature.

En collaboration avec Vahram (40), cet auteur fait une communication à la Société Médicale des hopitaux relatant les observations de malades atteints de crises légères, moyennes et graves de rhumatisme

articulaire aigu, traités par des injections intra-veineuses de soufre colloïdal. Les résultats furent très satisfaisants.

« Nous pouvons affirmer, concluent les auteurs, que le soufre réussit dans des cas où le salicylate de soude et l'aspirine se sont montrés inefficaces. »

Mais cette thérapeutique n'est applicable qu'aux artropathies fébriles, car ajoutent les auteurs : « tout au plus hésiterions-nous à injecter du soufre dans les veines au cours d'une poussée d'endocardite aigue. »

Carlotti (30) publie ensuite, en 1916, les heureux résultats obtenus par cette méthode dans certaines complications oculaires du rhumatisme articulaire aigu, telles les sclérites, les kératites et l'iritis rhumatismal.

En Grèce, Cawadias (30) confirme l'année suivante les heureux effets de la substitution du soufre colloïdal (en intra-veineux ou en intra-musculaire) au salicylate de soude dans plusieurs cas de rhumatisme articulaire aigu, graves ou prolongés. Il reconnait au soufre colloïdal une « action leucolytique immédiate et intense. ».

Depuis cette époque d'autres auteurs ont publié les heureux résultats obtenus par l'administration du soufre colloïdal dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu. Ce sujet inspira, d'ailleurs, la thèse de Lapeyre-Mensignac. (36)

Malgré ces faits probants en faveur du soufre, on

est forcé de reconnaitre que la substitution de ce médicament au salicylate de soufre ne s'est pas généralisé. L'inconstance de ses effets thérapeutiques a valu à la médication soufrée un abandon injustifié dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu.

Malgré le discrédit dont a joui la médication soufrée auprès de certains auteurs, on essaya de renforcer son action en l'associant à un autre médicament. Cette idée nouvelle donna naissance à un nouveau traitement du rhumatisme chronique d'une part, et à celui de la syphilis d'autre part.

Depuis le XVIIIe siècle la médication soufrée était couramment employée : telles la goutte et le rhmatisme chronique.

P. Ferras (35) en 1898, les professeurs Maillard et Robin (34) en 1907, plus tard, Lœper et Vahram (40) avaient obtenus des résultats remarquables dans le traitement de cette dernière affection. Ce sujet avait d'ailleurs inspiré la thèse de Berthomieu-Lames. (25)

Bourges (30) en 1916 avait rapporté deux cas d'erythème noueux guéris par l'administration de soufre.

L'année suivante Jeanney (30) publiait l'observation d'un malade atteint de spondylose rhisomélique traité par ce médicament. Louis Bory (28) dans les mêmes moments, puis Henry Rourges (30) en 1919 prescrivaient celui-ci l'un dans le rhumatisme blennorragiques et certaines arthrites post-infectieuses,

l'autre dans le rhumatisme subaigu ou chronique après échec du salicylate de soude.

Les travaux de Geber et Bloch (30) en 1924, de Forestier (30) en 1926, de Habler, Weitzenfeld et Kutesky (30) avaient confirmé les résultats obtenus par Bourges.

Alors que certains auteurs prescrivent le traitement salicylo-iodé, Léri et Dedet (38), en 1927, tentent les premiers, l'association du soufre et de l'iode dans le rhumatisme chronique.

Devant les inconvénients et l'insuffisance du taux soufré des solutions colloïdales, ces auteurs ont recherché une solution soufrée dans un excipient aqueux, non douloureux à l'injection, facile à manier, de bonne conservation, et contenant une quantité de soufre thérapeutiquement efficace dans le rhumatisme chronique.

Ils injectent par la voie veineuse un mélange extemporané dans la seringue d'hyposulfite et d'iode.

Les résultats sont très inconstants.

Les formes les plus heureusement influencées sont celles à prédominance synoviale avec gonflements et empâtements articulaires, périarticulaires et péritendineux.

D'après les auteurs, le soufre aurait au niveau des articulations une action au moins antiseptique qu'analgésique ou modificatrice de la nutrition.

La médication soufrée fut essayée également dans

le traitement de la syphilis. Déjà en 1898, P. Ferras (35) lui reconnaissait un rôle tonique dans le traitement de cette affection.

Le professeur Maillard (24) en 1907, puis Louis Bory (28) en 1918 avaient constaté que le soufre augmentait la tolérance du mercure. Ces observations eurent comme conséquence d'associer le soufre et le mercure colloïdaux dans le traitement de la syphilis, chose d'ailleurs bien mise en évidence par les travaux les plus récents.

OBSERVATIONS

OBSERVATIONS

Les observations qui suivent vont servir de préambule en quelque sorte aux indications et à la technique de la médication salicylo-soufrée.

Pami celles-ci, certaines ont été publiées dans plusieurs revues médicales ; mais d'autres, par contre, sont toutes réecentes et, par la constance des résultats obtenus, mettent davantage en valeur cette nouvelle thérapeutique.

Rhumatisme articulaire aigu

Première atteinte rhumatismale

1° Mlle Jal... 15 ans, (Malade suivie à la consultation de Médecine de Broussais). (Observation publiée par Marchal, 1481).

En avril 1929, première crise de rhumatisme articulaire aigu, jugulée en une semaine par de fortes doses de salicylate de soude. Apparition d'un souffle systolique doux, préinfundibulaire, sans propagations. Nature organique probable.

Néanmoins association au salicylate de soude per os d'injactions intra-veineuses de 20 cc d'eau d'uriage. — Après 12 injections: persistance du souffle — reprise du traitement par l'association salicylate de soude per os et eau d'Uriage — Après 10 injections **disparition du souffle.**

Au cours de ce traitement, légères réactions deux heures après un repas: bouffées de chaleur, sueurs, T à 38. Celles-ci disparurent en une heure.

Cette malade présentait une sensibilité particulière à l'eau d'Uriage, et, malgré les quelques troubles sans gravité ressentis, elle se plia facilement au traitement.

L'association salicylate de soude - eau d'Uriage jugula rapidement cette poussée cardiaque du rhumatisme articulaire aigu et en *fit disparaître* le témoin, en l'espèce: *le souffle systolique.*

2° Mlle Th... 18 ans. — (Observation publiée par Marchal 1481).

Heredo spécifique non réglée, elle fait depuis octobre 1928 un rhumatisme articulaire de première invasion.

Série de Sulfarsénol + 8 gr. de salicylate de soude par jour pendant 25 jours. Pas d'amélioration. Depuis 6 mois: 3 à 4 gr. de salicylate de soude et deux séries de 12 injections intra-veineuses d'eau d'Uriage (20 cc.). Amélioration de l'état général à chaque série, mais tenacité des fluxions articulaires. Série de soufre colloïdal en intra-veineux et salicylate de soude per os. Sous l'influence de ce traitement, disparition rapide des phénomènes articulaires.

Le sulfarsénol associé au salicylate de soude n'avait donné aucun résultat. L'eau d'Uriage combinée au salicylate avait favorablement retenti sur l'état général. Il suffit de l'association du salicylate de soude au soufre colloïdal pour assister au retour ad integrum. D'où la nécessité parfois de changer le mode d'administration de la médication salicylo-soufrée lorsque l'amélioration tarde à apparaître.

3° Mlle Gall... 15 ans, (Observation publiée par Marchal (48)).

Depuis avril 1929 angine et douleurs articulaires légères.

En mai 1929, apparition d'arthropathies mobiles et fébriles, Doses insuffisantes de salicylate sans action sur les arthropathies. Puis hydarthrose du genou gauche. Souffle holosystolique de la pointe au jet de vapeur, irradiant vers l'aisselle. T à 38,5. 6 gr. de salicylate de soude per os et 4 gr. en lave-

nts + série de 14 injections intra-veineuses de 10 cc. au d'Uriage.

En octobre 1929: même dose de salicylate et série d'injections intra-veineuses de soufre colloïdal.

La température redevient normale, les arthropathies disparaissent, mais le souffle cardiaque garde ses caractères d'orificité. Deuxième série de consolidation (salicylate per os injections intra-veineuses de soufre colloïdal) trois semaines plus tard.

Souffle devenu très discret, très limité et intermittent. Il entre dans la catégorie des **souffles à éclipses.**

L'eau d'Uriage s'était montrée insuffisante. L'association salicylate de soude-soufre colloïdal, seule a jugulé cette poussée de rhumatisme articulaire aigu. Par ailleurs les caractères du souffle cardiaque se sont modifiés.

Souffles apparus chez un rhumatisant avéré

1° Mme Paro... 31 ans. (Malade suivie à la Consultation de Médecine de Broussais.) (Observation publiée par Marchal (49)).

Rhumatisante avérée depuis 1914. En avril 1929, apparition d'un souffle systolique de la pointe variant d'intensité avec les changements de position.

On donne 4 gr. de salicylate de soude per os pendant près de 3 mois de suite et on fait 3 séries d'injections intra-veineuses d'eau d'Uriage (10 à 20 cc. par injection); repos absolu pendant les 20 premiers jours.

Diminution progressive du souffle et **disparition** depuis le 15 octobre.

Depuis, nouvelles poussées articulaires ayant nécessité de nouvelles séries d'injections intra-veineuses d'eau d'Uriage combinées au salicylate per os.

Chez cette malade, l'association salicylate de soude par la bouche et eau d'Uriage en injection intra-veineuse s'est montrée particulièrement efficace puisqu'en moins de quinze jours de traitement *le souffle valvulaire a disparu.*

Par contre ce traitement n'a pu empêcher jusqu'ici l'apparition de nouvelles arthralgies.

2° Mme Lar... 25 ans. (Observation publiée par Marchal (49)).

Crise prolongée de rhumatisme articulaire aigu à 14 ans; puis arthralgies fugages négligées. En octobre 1929: apparition d'un souffle systolique de la pointe à la suite d'une hé-

morragie abondante. En moins de 20 jours ce souffle se précise, irradie vers l'aisselle, s'entend en position debout et couchée. Température 38-39. Arthropathies tenaces. Apparition progressive d'un souffle diastolique à maximum medio-sternal. Crises d'oppressions nocturnes et vesperales, douleurs précordiales.

12 gr. de salicylate de soude par jour pendant 5 semaines, puis, doses décroissantes (Voisines de 4 gr.) et série de 25 injections d'eau d'Uriage (20 à 50 cc. par jour). Repos absolu d'un mois.

Disparition de la fébricule tenace et de la dyspnée. Au cours de multiples examens, disparition constatée quatre fois du souffle diastolique, alors que les autres fois ce souffle était des plus net. Il aurait tendance à rentrer dans le groupe des « souffles à éclipses » dont parle Marchal (49).

L'association du salicylate de soude par la bouche et de l'eau d'Uriage en injections intra-veineuses a agi sur la température et par ailleurs a stabilisé la lésion valvulaire la plus ancienne, en l'espèce le souffle systolique.

Rhumatisme cardiaque évolutif

1° M. Gir... 45 ans. (Observation publiée par Marchal (48)).

Rhumatisant avéré. En avril 1929: nouvelle crise de rhumatisme articulaire avec tachycardie et extrasystoles. (On donne 8 gr. de salicylate de soude par jour). Pas de lésion cardiaque. Huit jours plus tard ,arthralgie et fièvre, Bradycardie, extrasystole et souffle d'insuffisance aortique. Petites lipothymies subintrantes.

Inefficacité des piqures d'atropine au début, puis le rythme cardiaque atteint 60 au bout de 4 jours.

On donne du salicylate de soude per os — en lavement — ou intra-veineux (1 gr. chaque jour). Chocs provoqués par ces injections.

On prescrit alors 10 gr. de salicylate de soude per os — une injection intra-musculaire quotidienne de 40 cc. d'eau d'Uriage.

Amélioration pendant deux semaines, puis tachycardie, arythmie complète et apparition d'un souffle d'insuffisance mitrale fonctionnelle. Le souffle diastolique est plus net.

On prescrit une série d'injections intra-veineuses de soufre colloïdal à doses progressives. 1 cc 1/2 représentait le seuil du choc chez ce malade. On reste donc à 1 cc 1/4. La tachycardie diminue, la température revient à la normale. Cette amélioration considérable dure depuis plusieurs mois. **Le souffle diastolique a totalement disparu.**

En présence de l'échec de l'eau d'Uriage, on dut recourir au soufre colloïdal. Ce changement de mode d'administration de la médication salicylo-

soufrée a jugulé cette poussée extrêmement redoutable de rhumatisme articulaire aigu et *fait disparaître le souffle d'insuffisance aortique.*

2° M. Tr... 23 ans. (Malade suivi à la consultation de Médecine de Broussais.) (Observation publiée par Marchal (48)).

Première crise de rhumatisme à 15 ans avec apparition d'endocardite mitrale et de péricardite. Depuis, plusieurs poussées articulaires, algies précordiales, palpitations, dyspnée d'effort et parfois suffocation nocturne. Pas de repos observé ce qui entrave tout traitement énergique. En avril 1929: nouvelle crise de rhumatisme articulaire aigu. Double lésion mitrale et insuffisance aortique. Radio: arc moyen très développé, grosse orcillette gauche et gros ventricule gauche. On donne 4 gr. de salicylate de soude per os et série de 12 injections intra-veineuses (1 gr. de salicylate et 20 cc d'eau d'Uriage dans la même seringue).

Amélioration rapide des troubles fonctionelns et de la fièvre. Après un repos prolongé en province, les signes fonctionnels ont totalement disparu et l'état général est excellent. Cet état persiste actuellement, un an après ce raitement, et le malade a une vie excessivement active. Les arthralgies n'ont pas réapparu. Il en est de même des signes fonctionnels.

Il s'agissait d'une forme grave de rhumatisme cardiaque évolutif qui fut jugulée par des injections intra-veineuses du mélange salicylate de soude - eau d'Uriage dans la même seringue.

Le traitement salicylo-soufré a eu son maximum d'action lorsque le malade voulut se plier au repos absolu. Il agit immédiatement sur la fièvre ; puis, les lésions cardiaques furent stabilisées alors

que les troubles fonctionnels disparurent très rapidement.

3° M. Pep... 19 ans. (Malade suivie à la Consultation de Médecine de Broussais).

Amygdalite et angine en février 1929. Depuis avril 1929, trois crises successives de rhumatisme articulaire aigu. (Un gramme de salicylate de soude par jour). Au bout de 3 jours signe d'intolérance à ce médicament. Dose réduite à 0 gr. 50.

En juin 1929, nouvelle crise polyarticulaire jugulée par 6 gr. de salicylate per os et par jour; mais atteinte cardiaque.

Plus tard, syncopes, douleurs précordiales, palpitations, essoufflement. Souffle à la pointe.

On ordonne des injections intra-veineuses de salicylate de soude.

Puis apparition d'extrasystoles. Gros cœur à la radio. Suppression de tout traitement et repos complet. Cependant palpitations et crises de dyspnée réapparition d'un souffle diastolique médio-sternal; petit frémissement à la pointe avec roulement ; le souffle systolique de la pointe devient piaulant momentanément.

On prescrit l'association de Collobiase en intra-veineux à 8 gr. de salicylate de soude per os. A la 8ème injection de Collobiase: disparition du souffle piaulant de la pointe et du frémissement. Dose de salicylate réduite à 5 gr. par jour.

Durant tout le traitement repos au lit.

Evolution devenue très favorable dès que le traitement fut associé au repos complet.

L'affection brûlant les étapes, il fallait frapper fort. C'est pourquoi on s'adressa à l'association du salicylate de soude per os et à la collobiase en injections intra-veineuses. Alors seulement les si-

gnes fonctionnels s'assendèrent et *le souffle systolique ainsi que le frémissement de la pointe, disparurent.*

4° M. Avr... 35 ans. (Observation publiée par Marchal (49)).

Insuffisance aortique, maladie mitrale, arythmie complète. Cœur énorme, hépatomégalie, œdèmes, fièvre persistante, crises d'angine de poitrine alternant avec des crises d'œdème pulmonaire aigu. Etat général très atteint.

En août 1929, le traitement salicylo-soufré est appliqué à l'hôpital de St-Germain-en-Laye. Amélioration très sensible : plus de phénomènes douloureux ni fébriles.

Malheureusement, se sentant moins fatigué, le malade sort de l'hôpital malgré l'avis défavorable du chef de service. Sorti de l'hôpital le 6 août 1929. Crise d'œdème pulmonaire le 8 octobre. Mort le 10 octobre.

Une amélioration manifeste suivit la mise en œuvre du traitement salicylo-soufré alors que les autres moyens thérapeutiques avaient échoué. Le malade en profita, en quelque sorte, pour sortir de l'hôpital.

5° Mme Four... 23 ans. (Malade suivie à la Consultation de Médecine de Broussais).

Jusqu'à 14 ans: asthénie, palpitations, dyspnée d'effort. Depuis, syncopes, crises d'épilepsie Bravais-Jacksonnienne et premières poussées de rhumatsime articulaire aigu avec palpitations, cyanose, dyspnée d'effort. On ne donne pas de salicylate. Apparition d'un souffle systolique de la pointe.

A 21 ans: crises de rhumatisme articulaire aigu plus fréquentes, non traitées. Quelques extrasystoles.

En janvier 1930, nouvelle poussée de rhumatisme.

Le Salicylate de soude est donné per os et on prescrit des injections intra-veineuses d'eau d'Uriage 125 cc tous les deux jours).

A la 5ème injection: la température baisse, les syncopes sont moins fréquentes. En février 1930: disparition des extrasystolles, algies en voie de regression, plus de syncopes, mais persistance de la température.

On supprime l'eau d'Uriage. 6 gr. de salicylate sont donnés en lavements.

En mars 1930, douleur précordiale localisée à la pointe, dyspnée d'effort, insomnie, sueurs fréquentes. La température oscille entre 38 et 39.

On donne 2 gr. de salicylate per os + 3 gr. en lavements et on prescrit 12 injections intra-veineuses de Callobiase par doses progressives.

A la 8ème injection, chûte de la température. Celle-ci redevient normale à la 10ème injection.

Les signes fonctionnels ont disparu.

Mais dès que cesse le traitement: reprise de la température.

Alors que l'eau D'Uriage associée au salicilate per os, avait été sans action sur la température, les injections de Collobiase se montrèrent particulièrement efficaces puisqu'à la 8ème piqûre la malade devint apyrétique.

D'où la nécessité de changer le mode d'administration de la médication salicylo-soufrée lorsque les résultats sont insuffisants. Par contre cette thérapeutique n'a pu empêcher la réapparition de poussées fébriles. Mais il faut tenir compte de ce

fait que la malade n'observa pas le repos absolu, indispensable complément du traîtement salicylo-soufré.

6° Mlle Fl... 17 ans. (Observation publiée par Marchal (48)).

Jeune fille gravement touchée par le rhumatisme dès son enfance. Elle est devenue une « grande infirme du cœur » depuis 1926 et reste confinée au lit.

Eonrme augmentation du volume du cœur, éréthisme, double lésion mitrale et insuffisance aortique.

Poussées de température fréquentes. L'une d'entre elles (oscillations tenaces entre 38 et 38,5) qui résistait à 4 gr. de salicylate de soude per os, s'efface lorsque l'on associe une série de 12 injections intra-musculaires de 20 cc. d'eau d'Uriage à 3 gr. de salicylate per os.

Comme dans plusieurs observations précédentes, l'élément infectieux ne céda qu'à l'association du salicylate de soude par la bouche, avec l'eau d'Uriage en intra-musculaires. Celle-ci permit en outre de diminuer la dose de salicylate à prendre per os.

7° Mme Burt... 37 ans. (Malade suivie à la Consultation de Médecine de Broussais.) (Observation publiée par Marchal (48)).

Rhumatisante depuis l'âge de 18 ans. Crises polyarticulaires fréquentes. En 1926 on diagnostique un rétrécissement Mitral. Absence de tout traitement salicylé jusqu'en 1928. Intolérance au solicylate même pour des doses minimes. Au cours d'une crise: souffle d'insuffisance aortique.

On donne 3 gr. de salicylate de soude en lavements et on

pratique 2 injections intra-veineuses de 1 gr. de solicylate de soude par jour. Mais douleur immédiate, traçante tout le long du trajet brachial de la veime injectée. On dilue la solution salicylo-glucosée dans du sérum physiologique. Persistance des signes de susceptibilité au médicament.

Depuis lors: 3 séries de 10 injections intra-veineuses (1 gr. de solution de salicylate à 10 % + 20 cc d'eau d'Uriage dans la même seringue). Disparition des phénomènes articulaires, mais état général déficiant.

Le mélange dans la même seringue de salicylate de soude et d'eau d'Uriage était particulièrement indiqué chez cette malade présentant une sensibilité particulière au salicylate de soude.

Cette méthode a rempli, dans ce cas particulier, une partie de son but, puisque seuls les phénomènes articulaires ont rétrocédé.

Cas de salicylo-résistance

1° Mlle Au... 24 ans. (Observation publiée par Marchal (50)).

En 1922: 2 crises de rhumatisme articulaire aigu. Depuis arthropathies apyrétiques et fugaces.

En mai 1928: nouvelle crise évoluant sans répit, avec péricardite et myocardite. Echec du salicylate de soude.

En juin 1928: température se fixe à 40, dyspnée d'effort, gêne thoracique, crises douloureuses de constriction retro-sternale de type angineux. Epanchement pleural bilatéral.

En juillet 1928: température oscillante, dyspnée extrême, douleurs précordiales intenses, œdème des membres inférieurs. Intolérance gastrique au salicylate; 4 gr. d'aspirine.

Puis, état général très atteint, fièvre élevée, oscillante — cyanose - tachicardie —tachypnée extrême, tension artérielle écrasée, oligurie.

6 gr. de salicylate per os + 2 gr. en injections intra-veineuses.

Dyspnée moindre; tension artérielle améliorée. Matité cardiaque élargie en tous sens. Bruits assourdis. Rythme cardiaque presque embryocardique. En raison de la carence du traitement salicylé: traitement soufré (injections itra-veineuses de Collabiase). Sédation momentanée des signes fonctionnels les plus menaçants.

En août 1928: état général s'aggrave. Température 38 à 39.

Reprise du salicylate de soude (4 gr. per os, 2 gr. en lavements, 1 gr. en intra-veineux plus injections intra-veineuses de soufre colloïdal: 2 cc. par jour).

Disparition des signes fonctionnels et généraux, sauf tem-

pérature qui oscille entre 37 et 38. Apparition d'un souffle diastolique de la base. Apyrexie.

En septembre: la malade se lève pour la première fois depuis 3 mois. Depuis: persistance de cette amélioration et **disparition du souffle diastolique.**

En férier 1929, Radio: augmentation modérée du ventricule gauche, pas de signe de péricardite.

La guérison de cette pancardite rhumatismale ne fut déclanchée que par la mise en œuvre de l'association du salicylate de soude à la collobiase. L'état infectieux fut influencé le premier. Puis *la lésion valvulaire disparut.*

Ces résultats sont d'autant plus remarquables que l'état de la malade était désespéré au moment où on institua le traitement salicylo-soufré.

2° M. Reb... 53 ans. (Observation publiée par Marchal (49)).

Depuis l'âge de 21 ans: trois crises violentes de rhumatisme articulaire aigu à la suite d'infections grippales. Quatrième poussée, maligne et traînante, dure depuis 4 mois: température à 38, fluxions articulaires tenaces, congestion pulmonaire gauche, gros foie douloureux, arythmie complète, souffle d'insuffisance mitrale organique.

6 gr. de salicylate per os plus injections intra-veineuses de collobiase à doses progressives. Repos absolu.

Quinze jours plus tard cette poussée rhumatismale, non influencée antérieurement par ce salicylate de soude, est jugulée.

Grâce à un repos absolu, l'association du salicylate de soude à la Collobiase vint rapidement à

bout de cette poussée de rhumatisme articulaire aigu d'allure particulièrement maligne.

Ces résultats, sur lesquels a insisté Marchal, sont confirmés par une observation de salicylo-résistance publiée récemment par Pierre-Noël Deshcamps (46).

Cas de péricardite rhumatismale

1° M. Pet... 17 ans. (Observation publiée par Marchal (48)).

Première atteinte rhumatismale avec péricardite. Très mauvais état général. Pendant 6 semaines évolution menaçante, résiste au salicylate. Guérison rapide en alternant une injection intra-veineuse de 1 gr. de salicylate avec une injection intra-veineuse de 2 cc. de soufre colloïdal chaque jour. Il ne persiste pas de symphyse du péricarde.

Après échec du salicylate de soude, son association à la collobiase amena rapidement la restitution ad intégrum.

2° Malade soigné dans le service du Docteur Laubry. (Observation publiée par Marchal (49)).

Fait une poussée de rhumatisme articulaire aigu. Apparition d'un bruit systolique très rude, à la base du cœur, d'abord interprété comme un souffle, puis comme un frottement péricardique. Salicylate de soude per os plus série d'injections intra-veineuses (d'abord eau d'Uriage, puis solution d'hyposulfite à 10 %).

Quinze jours après: disparition complète de ce bruit systolique, amélioration de l'état général et chûte de la température.

La médication salicylo-soufrée, administrée sous deux formes différentes, jugula en très peu de temps cette péricardite rhumatismale.

Chorée

1° Mlle Pr... 16 ans. (Malade suivie à la Consultation de Médecine de Broussais.) (Observation publiée par Marchal (48)).

En novembre 1929, épisode infectieux qualifié de grippe avec lassitude et inversion du rythme du sommeil. Caractère irritable et capricieux. Diplopie pendant deux jours.

En décembre, articulations des membres inférieurs douloureuses et apparition de mouvements choréiques. Pas de rhumatisme antérieurement.

Il y a 2 ans, fracture de la base du crâne à la suite d'un traumatisme. Coma de 24 heures et liquide sanglant à la ponction lombaire.

En janvier 1929: mouvements choréiques typiques. Pas de troubles de la série pyramidale, ni de la série cérébelleuse. Pas de signes oculaires.

Auscultation: Fuite diastolique légère à la partie moyenne du sternum. Tension artérielle 12-6.

Ponction lombaire: liquide clair avec caractères normaux.

On prescrit le salicylate de soude per os plus 3 séries de 12 injections intra-veineuses (10 cc. de salicylate de soude glucosé au 1/10 plus 20 cc. d'eau d'Uriage dans la même seringue.

Amélioration de l'état général et des mouvements choréïques.

Repos à la campagne; apparition d'une insuffisance puis d'une sténose mitrale.

On ordone du salicylate de soude per os plus série d'injections intra-veineuses d'eau d'Uriage.

Les signes fonctionnels ont totalement disparu. La malade a actuellement une vie très active.

A la suite de ce traitement salicylo-soufré, l'amélioration a été considérable sur l'état général, les mouvements choréiques et les douleurs rhumatoïdes. Les lésions valvulaires ont été stabilisées.

Actuellement cette amélioration s'est confirmée puisque les signes fonctionnels ont totalement disparu et que l'activité sociale de la malade est normale.

2° Mlle Sch... 10 ans (Observation publiée par Marchal (49)).

En juin 1929, rhumatisme articulaire aigu avec arthropathies mobiles et fièvre à 39,4.

Cinq semaines plus tard, révélation d'une chorée de Sydenham. Souffle holosystolique d'insuffisance mitrale organique. Crises nocturnes d'oppression.

On prescrit 4 gr. de salicylate de soude par la bouche, plus série de 12 injections intra-musculaires d'eau d'Uriage (20 cc.). Repos absolu au lit.

Chûte rapide de température. Disparition à peu près complète de la chorée en 20 jours. Nuits calmes sans oppression.

Aucune reprise des mouvements choréiques, ni des crises d'oppression. Lésion cardiaque stabilisée.

L'association du salicylate de soude per os aux injections intra-musculaires d'eau d'Uriage jugula en moins d'un mois cette chorée de Sydenham en agissant tout d'abord sur l'état infectieux, puis sur les mouvements choréïques.

3° Mlle Leg... 17 ans. (Malade suivie à la Consultation de Médecine de Broussais.)

En automne 1929, instabilité nerveuse, maladresse des mouvements volontaires, puis apparition des mouvements involontaires de faible amplitude, non rythmés, plus accentués au repas, prédominants à droite (aux extrémités à l'épaule) presqu'inexistants à gauche (mouvements d'extension et de flexion des doigts, mouvements de balancement, de pédale, de croisement des pieds, alternatives d'élévation et d'abaissement de l'épaule, tremblement des extrémités. Pas de rhumatisme articulaire aigu dans les antécédents.

En novembre 1929, mouvements involontaires fréquents. A la face: tiraillement de la commissure labiale droite. Parfois morsure à la face interne de la joue. Réflexes normaux. Babinski négatif. Démarche un peu ébrieuse. Avance ou retard des règles. Troubles du caractère: irritabilité, impulsions. Repos absolu au lit pendant 15 jours. On ordonne des salicylate de soude per os (3 gr.) plus collobiase de soufre en intra-veineux à doses progressives (12 injections). Dès la 3ème injection de collobiase, atténuation des mouvements anormaux. Persistance seulement des mouvements du pied droit. On prescrit 4 gr. de salicylate per os. 88 jours plus tard: éréthisme cardiaque et petit souffle systolique au dessus et en dedans de la pointe, par intermittence et seulement en position couchée.

Reprise des injections intra-veineuses de Collabiase (12 injections plus 4 gr. de salicylate per os.

Amélioration rapide des mouvements anormaux.

On donne 3 gr. de salicylate per os.

En janvier 1930: persistance des mouvements anormaux au pied droit seulement.

Disparition du souffle systotique de la pointe

Légère instabilité cardiaque

La réaction au traitement salicylo-soufré fut plus lente que dans le cas précédent sur les mouvements choréïques. Cependant ceux-ci se sont amendés progressivement.

Par contre l'association du salicylate de soude per os à la collobiase de soufre en injections intra-veineuses, entraîna la disparition du souffle systolique de la pointe.

Névraxite

Mlle Leel... 30 ans, infirmière. (Malade suivie à la Consultation de Médecine de Broussais.)

Venue consulter en novembre 1929 pour troubles digestifs en rapport avec une légère ptose gastrique.

A présenté il y a 3 ans une encéphalite épidémique ayant débuté comme une grippe par une forte angine et des crachats sanglants. Aucun signe radiologique. Un mois après: myoclonies localisées aux membres supérieurs. Pas d'algies. Asthénie. Peu ou pas de température. Insomnie. La contagion de l'angine s'est fait dans un préventorium par d'autres infirmières. Il y a 2 ans: forte angine suivie de myoclonies. Semble avoir fait deux fois une crise d'agitation nocturne. Consulte à la Salpetrière où on confirme le diagnostic. Raideur, hypoesthésie, disparues aujourd'hui.

En janvier 1930: crises convulsives avec mouvements désordonnés involontaires, généralisés, intenses surtout au bras gauche. On prescrit du salicylate de soude (6 gr. per os) plus injections intra-musculaires d'eau d'Uriage (20 cc.) plus Gardénal.

Dix jours après, disparition presque totale des mouvements convulsifs. Paleur. Légère élévation de température le soir. Amaigrissement. On donne 2 gr. de salicylate de soude per os chaque jour plus injection intra-musculaire de 10 cc. d'eau d'Uriage.

En février 1930: quelques algies passagères au coude et au poignet. Température oscille entre 37,2 et 37,9. Pas de trouble des réflexes.

En mars 1930: on prescrit l'association de salicylate et de l'eau d'Uriage dans la même seringue, en intra-veineux. Tem-

pérature redevenue normale. Pas de reprise des mouvements convulsifs.

Les mouvements convulsifs se sont amendés les premiers dès la mise en œuvre de l'association du salicylate de soude per os aux injections intra-musculaires d'eau d'Uriage. L'état infectieux, contrairement à ce qui se produit généralement, a résisté un certain temps. Il fallut les injections simultanées de salicylate de soude et d'eau d'Uriage en intra-veineuses pour que la température tombe à la normale.

LA MEDICATION SALICYLO-SOUFREE

INDICATIONS

L'indication majeure de la médication salicylo-soufrée est sans conteste le « RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU ».

Celui-ci se manifeste au clinicien sous des aspects très variés, et l'on sait avec quelle fréquence le cœur est atteint.

En présence d'une « première atteinte rhumatismale », il convient de frapper fort, car il est difficile de le prévoir la malignité de ce rhumatisme et les complications qui suivront ; c'est pourquoi l'association du soufre et du salicylate de soude est particulièrement indiquée.

On la mettra en œuvre également lors de « l'apparition d'un souffle chez un rhumatisant avéré ».

C'est le signal de la localisation du virus rhumatismal au niveau de l'endocarde ou du myocarde lorsqu'il s'agit de souffles d'insuffisances valvulaires fonctionnelles.

On sait, par ailleurs, que les rhumatisants présentent parfois des souffles anorganiques ; mais un examen méthodique et l'évolution de l'affection aideront au diagnostic.

Cela n'empêche que le rhumatisme donne un caractère de gravité toute particulière à tout souffle apparaissant pendant son évolution. Généralement celui-ci est peu net au début et il ne se précise qu'après un certain laps de temps, parfois plusieurs semaines.

C'est ainsi que certains souffles étiquetés anorganiques au début peuvent se transformer ultérieurement en souffles organiques.

La crainte de cette transformation doit donc guider le traitement, qui, par son action préventive s'opposera à l'atteinte de l'endocarde.

Toutes les formes de « Rhumatisme cardiaque évolutif » sont justiciables de la médication salicylosoufrée.

Elle est indiquée également dans certains « cas probables de rhumatisme cardiaque primitif ».

Besançon et Weil (49) ont mis en relief cette « maladie rhumatismale chronique » et Laubry, (49) par ailleurs attire l'attention de ses élèves sur la prédominance des atteintes cardiaques du rhumatisme.

Il n'est pas rare, en effet, de constater par hasard chez de jeunes malades un souffle isolé, sans manifestation articulaire et sans antécédents. L'apparition d'arthralgie ultérieure et l'heureuse influence du traitement suffisent à poser le diagnostic de rhumatisme cardiaque primitif, très difficile généralement à reconnaître.

« Les cas d'intolérance du salicylate » sont judiciables de la médication salicylo-soufrée. L'association de ces médicaments rend supportable l'administration du salicylate de soude. Et celui-ci, à condition que ses doses soient quelque peu diminuées, ne provoque plus de signes d'intolérance.

Les cas de « salicylo-résistance » constituent pour ainsi dire l'indication capitale de la médication salicylo-soufrée.

On est généralement en présence de formes malignes, prolongées et rebelles à tout traitement.

La médication salicylo-soufrée peut être administrée « à titre préventif » dans les cures intercalaires, recommandées par Marchal (49). Le rhumatisme est en effet une affection chronique, qui nécessite un traitement préventif des rechutes ultérieures toujours possibles.

On évitera celles-ci en prescrivant une ou deux cures par an.

Le Rhumatisme articulaire aigu constitue donc l'indication capitale de la médication salicylo-soufrée.

Celle-ci, en second lieu doit être administrée également dans certaines affections du système nerveux telles que :

la CHOREE

la NEVRAXITE EPIDEMIQUE

la SCLEROSE EN PLAQUES.

Les observations qui précèdent prouvent les heureux résultats obtenus par ce nouveau traitement.

Enfin Marchal (48) a fait quelques essais assez satisfaisants de cette thérapeutique dans deux cas de MALADIE DE HODGKIN et dans plusieurs cas d'ICTERES INFECTIEUX.

TECHNIQUE

Le salicylate de soude se donne selon les méthodes étudiées précédemment et universellement connues. Quant au soufre, il peut être employé, soit à l'état colloïdal, sous le nom de collobiase, de sulfoïdal, de sulfuxion, soit sous forme de solution d'hyposulfite de soude de dilution variable (10 0/0 à 30 0/0), ou d'eau d'Uriage (Conservée en ampoules stérilisées par les rayons ultra-violets). Cette eau thermale riche en H_2S, est isotonique, et, comme telle, elle est utilisable en injections intra-musculaires et intra-veineuses.

La médication salicylo-soufrée peut s'administrer sous des formes variées.

1°) Une des plus simples et la plus couramment employée consiste à donner le salicylate per os et à faire des injections intra-musculaires d'eau d'Uriage.

Il est recommandé de verser chaque matin dans un verre la dose totale de salicylate de soude à prendre par jour et de l'absorber par petites doses, par gorgées pour ainsi dire, dans le courant de la journée avec un peu d'eau de Vichy. Cette technique est nécessitée par ce fait que le salicylate s'élimine

très rapidement et « il ne peut avoir une action constante, comme le dit Giroux, (47) qu'à la condition d'être toujours en circulation en quantité suffisante. Le salicylate est alors donné à des doses variables (2 à 12 gr.) selon les cas, et pendant des semaines sans interruption.

Quant à l'eau d'Uriage, elle est administrée à raison de 20 à 40 cc.

Le seul inconvénient de cette méthode est le volume important de liquide à injecter par voie intramusculaire. C'est pourquoi il vaut mieux faire des injections de 20 cc seulement.

Ces injections sont remarquablement indolores et parfaitement tolérées par les malades.

Ce mode d'administraton de la médication salicylosoufrée, par sa facile mise en œuvre, s'adresse tout particulièrement aux médecins de campagne qui étant donné les distances qu'ils ont à parcourir, ne peuvent la pulpart du temps entreprendre une série d'injections intra-veineuses.

2°) On peut, en second lieu, donner le salicylate de soude par la bouche et faire des injections intraveineuses d'eau d'Uriage.

Le malade absorbe en moyenne de 5 à 6 gr. de salicylate par jour.

On injecte la première fois 5 cc d'eau d'Uriage dans une veine du pli du coude. Cette injection doit être poussée très lentement. Le lendemain on

injecte 10 cc. On atteint ainsi progressivement 20 parfois 30 cc.

On procède par séries de 12 injections intra-veineuses de 10 à 20 cc d'eau d'Uriage ; cette dose, moitié moindre de celle injectée par voie intra-musculaire est plus active que cette dernière.

3°) Le salicylate de soude, étant absorbé per os, on réserve la voie veineuse au soufre colloïdal.

Le salicylate étant pris par doses fractionnées dans le courant de la journée, selon la méthode habituelle, on injecte le premier jour à distance des repas, 1/4 de cc de soufre colloïdal.

Avant de pousser l'injection, il est recommandé de faire barboter le sang dans la seringue afin d'éviter les chocs et de ne pas scléroser la veine. Les jours suivants on augmente la dose de soufre colloïdal de 1/4 de cc. Toutefois on ne dépasse pas 2 cc.

Si on provoque un choc, on interrompt ces injections pendant deux ou trois jours. Puis on continue la série d'intra-veineuses en se maintenant à la dose la plus voisine de celle qui a annoncé le choc. Par mesure de précaution, il est bon d'avoir près de soi des ampoules de Morphine, de Spartéine et une ampoule de solution d'adrénaline au millième en cas d'incident.

En cas de choc on fait une injection de Morphine-Spartéine dans la même seringue. Secondairement si la tension artérielle baisse on a recours à l'adrénaline.

Les incidents qui suivent les injections intra-veineuses de soufre colloïdal sont très rares à condition que le malade observe le repos le plus absolu et que le mélange intime de sang et de soufre colloïdal ait lieu dans la même seringue. Par ailleurs ces injections peuvent être répétées tous les jours ou tous les deux jours suivant la gravité de l'affection. A l'heure actuelle cette méthode paraît à Marchal la plus active avec des risques réduits pratiquement à rien.

4°) Lorsqu'il y a une intolérance gastrique légère ou totale au salicylate de soude, on donne ce médicament en lavements, le soufre étant administré selon l'une des méthodes précédentes.

Il est nécessaire de savoir dépister cette intolérance gastrique à sa phase de début afin de ne pas être privé par la suite de cette voie d'absorption.

Souvent l'association du soufre fait disparaître les signes d'intolérance à condition de diminuer quelque peu les doses de salicylate de soude. On complète la dose de ce médicament absorbée par la bouche par celle donnée en lavements.

5°) Le salicylate de soude, lorsqu'il est nécessaire de l'administrer à hautes doses, est donné en injections intra-veineuses. Et celles-ci peuvent être combinées avec les injections intra-musculaires d'eau d'Uriage.

On se sert en général de la solution glucosée de

salicylate de soude à 10 0/0 obtenue en prescrivant la formule de Bénard, Théramy et Seligmann (3).

Salicylate de soude pur recristallisé 10 gr.
Glucose 10 gr.
Eau 100 gr.

à répartir en ampoules de verre neutre de 20 cc en évitant la caramélisation (séjour de 15' à l'autoclave ouvert) Dix centimètres cubes de cette solution contiennent donc 1 gr. de salicylate de soude. Or cette dose correspond, au point de vue efficacité, à 10 gr. de ce médicament absorbés per os.

On injecte le premier jour 5 cc de cette solution salicylo-glucosée, puis 10 cc le second et les jours suivants. On ne dépasse généralement pas la dose de 15 cc. L'eau d'eau d'Uriage est administrée selon la méthode précédemment décrite.

Restent deux modes de mise en œuvre de la médication salicylo-soufrée. L'un est caractéristique du traitement ambulatoire ; il comprend « le mélange dans la même seringue d'Eau d'Uriage et de Salicylate de Soude en solution glucosée ». L'autre peut être appelé la forme d'urgence réservée aux traitements d'attaque. Il consiste à combiner « les injections intra-veineuses de Soufre Colloïdal à celles de Salicylate de Soude ».

6°) Dans le premier cas on aspire donc en premier lieu la solution salicylo-glucosée, puis l'eau d'Uriage. Marchal (49) insiste à juste titre sur le mélange

intime d'eau d'Uriage et de salicylate de soude en solution glucosée dans la même seringue, car cette méthode présente l'avantage d'associer étroitement ces deux médicaments, ce qui diminue les dangers de choc et dilue le salicylate de soude.

On injecte le premier jour 5 cc de la solution salicylo-glucosée et 10 cc d'eau d'Uriage, puis le second jour et les jours suivants 10 cc de la solution salicylo-glucosée et 20 cc. d'eau d'Uriage.

Les injections sont répétées tous les jours ou tous les deux jours selon les cas.

Les incidents observés par cette méthode sont extrêmement rares et bénins.

Ils surviennent une heure à une heure et demie après l'injection intra-veineuse. Le malade ressent des bouffées de chaleur, de la céphalée assez intense et une forte élévation de température s'en suit. Le lendemain tout est rentré dans l'ordre.

7°) Dans les cas où l'affection brule les étapes et où il faut frapper fort, l'état général étant des plus déficients, il convient de recourir aux injections inta-veineuses combinées de soufre colloïdal et de salicylate de soude.

Cette méthode d'urgence en quelque sorte est caractéristique du traitement d'attaque. Pour cette raison elle est à rapprocher de celle basée sur l'association du salicylate per os avec la Collobiase de soufre en injections intra-veineuses.

Le malade étant au repos complet, on injecte le matin dans l'intervalle des repas 5 cc une première fois, puis 10 cc le second jour et les jours suivants (soit 0 gr. 50 et 1 gr. de salicylate de soude) de la solution glucosée de salicylate de soude à 10 0/0.

On ne dépasse rarement 15 cc par injection ; mais on peut ainsi administrer en plusieurs fois 3 gr. de salicylate de soude par jour, d'autant plus que cette méthode n'exclut pas les compléments de salicylate de soude administrés per os, ou par lavements qui augmentent l'action de ce médicament. Le soir, également à distance des repas, on fait l'injection intraveineuse de soufre colloïdal.

On débute par 1/4 de cc le premier jour — 1/2 le second..... en augmentant chaque jour la dose de 1/4 de cc, tout en suivant la tolérance du malade.

Toutefois il convient de ne pas dépasser 2 cc. Certains malades présentent des chocs pour des doses mêmes inférieures à celles-ci. En pareil cas il faut interrompre pendant 48 heures ces injections de soufre, puis les reprendre, en restant à la dose la plus voisine de celle qui a annoncé le choc.

Lorsque ce traitement s'adresse à des enfants au-dessous d'une douzaine d'années, il est prudent de diluer le soufre colloïdal dans du sérum physiologique, des chocs très intenses pouvant ainsi être évités.

On injecte alors la première fois 1/8 de cc et

l'on augmente chaque jour la dose de 1/8 de cc sans dépasser 1 cc.

Ainsi la médication salicylo-soufrée peut s'administrer sous des formes très variées, qui, selon l'expression de Marchal, constituent « une gamme d'action » plus ou moins efficace.

Mais, deux conditions sont indispensables pour que l'action de cette thérapeutique soit totale : tout d'abord, imposer le repos au lit absolu et prolongé, à tout malade en traitement, et, secondement continuer très longtemps l'administration du Salicylate de Soude par doses décroissantes, après la cessation du soufre.

Il est bien entendu que l'on n'aura recours aux injections intra-veineuses qu'après échec des autres méthodes. On ne les utilisera qu'à bon escient dans des cas bien spéciaux.

Le salicylate de soude en injections intra-veineuses peut en effet donner des chocs très intenses, et quelques cas de mort ont été observés chez des cardiaques.

Les chocs dus au soufre sont bien moins dramatiques. L'eau d'Uriage sous ce rapport a moins d'inconvénients que le soufre colloïdal.

Personnellement, j'ai observé deux incidents chez la même malade traitée par du salicylate de soude per os et des injections intra-veineuses d'eau d'Uriage.

Quelque temps après ces injections (une heure

environ) la malade ressentit brusquement des bouffées de chaleur, de la céphalée, des frissons et du larmoîment. La température s'éleva de un degré

Une heure plus tard cette crise était terminée ne laissant comme sequelles qu'un peu de fatigue et d'abattement.

Toutefois, il y a lieu dans ce cas particulier de tenir compte d'un certain facteur nerveux dans l'évolution de cette crise.

RESULTATS

La médication salicylo-soufrée constitue à l'heure actuelle une thérapeutique de premier ordre. Elle agit souvent avec rapidité, mais en cas de résultats partiels, elle demande a être administrée avec persévérance. Les observations qui précèdent donnent à penser que l'association du soufre au salicylate de soude renforce l'action de ce dernier.

D'une façon générale, la médication salicylo-soufrée agit en premier lieu et très précocement sur la fièvre. Si celle-ci tarde à retomber à la normale, il suffit souvent de changer le mode d'administration de cette médication.

Parallèlement, les phénomènes articulaires regressent. Certains réapparaissent dès la cessation du traitement comme nous en avons vu un cas parmi les observations précédentes. Le changement de procédé dans l'association salicylo-soufrée jugule souvent d'une manière définitive ces arthralgies récidivantes. C'est ainsi qu'en renforçant la méthode par l'emploi du soufre colloïdal on obtient d'excellents résultats.

Par ailleurs, l'état général s'améliore, l'appétit renaît et le poids reprend.

De plus les douleurs précordiales s'apaisent et les crises de dyspnée s'espacent.

Il n'est pas jusqu'aux signes périphériques d'insuffisance cardiaque qui ne soint favorablement influencés par cette médication. C'est ainsi que souvent le foie diminue de volume, les œdèmes disparaissent et les signes de congestion pulmonaires rétrocèdent.

La thérapeutique salicylo-soufrée agit également sur certains troubles cardiaques purement objectifs tels que extrasystoles et frottements péricardiques.

Par ailleurs certains souffles changent de caractère, diminuent d'intensité ou peuvent même disparaître au cours de ce traitement.

Parmi les vingt observations qui précèdent, la disparition d'un souffle systolique de la pointe a été constatée dans quatre cas (trois de rhumatisme articulaire aigu et un de chorée). L'effacement d'un souffle diastolique a été observé dans deux cas de rhumatisme cardiaque évolutif. Enfin dans un cas on a relevé un souffle à éclipse.

La disparition de ces souffles est, comme nous venons de le voir, assez fréquente. Elle est plus ou moins rapide. C'est ainsi que dans un cas, quinze jours de traitement ont suffi pour faire disparaître un souffle systolique de la pointe ; dans un autre cas un souffle diastolique de la base disparut en

moins de trois mois. Il faut tenir compte, dans les modifications ou dans la disparition de ces souffles, de la précocité et de l'intensité du traitement dont elles sont fonction, et surtout des caractères plus ou moins probants d'organicité après une sérieuse critique sémiologique et des examens répétés.

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

1. — Actuellement, la médication salicylo-soufrée constitue un progrès thérapeutique important. Cette méthode remédie aux intolérances ou aux échecs du salicylate de soude ainsi qu'à l'inconstance de l'action du soufre. Il semble que l'adjonction du soufre multiplie, active ou réactive les effets du salicylate.

2. — Cette association thérapeutique est indiquée :

— dans les multiples formes cliniques du Rhumatisme Articulaire Aigu, et spécialement dans toutes les manifestations cardiaques de la maladie de Bouillaud,

— dans la Chorée,

— dans la Névraxite Epidémique et dans la Sclérose en Plaques.

3. — Appliquée dans toutes les formes de rhumatisme articulaire aigu, elle a donné des résultats remarquables en agissant sur :

la fièvre,

les phénomènes articulaires,

l'état général,

les douleurs précordiales et les crises de dyspnée,

les signes périphériques d'insuffisance cardiaque,

les troubles cardiaques purement objectifs,

les souffles valvulaires avec modification de caractère et même disparition complète en quelques cas.

4. — Enfin elle est facile à mettre en œuvre, étant donné ses nombreux modes d'administration. Parmi ceux-ci trois sont particulièrement actifs :

— l'association du salicylate per os aux injections intra-veineuses de soufre colloïdal,

— le mélange dans la même seringue de salicylate de soude et d'eau d'Uriage par voie endo-veineuse,

— les injections intra-veineuses combinées de salicylate de soude et de soufre colloïdal.

Vu :
Le Doyen,
ROGER.

Vu :
Le Président de thèse,
ACHARD

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

I. — Métabolisme et historique du salicylate de soude.

(1) **Alnot.** — Traîtement du rhumatisme articulaire aigu par les injections intra-veineuses de salicylate de soude. Thèse de Paris 1916.

() **Barry (Paul).** — Contribution à l'étude du traîtement de l'encéphalite épidémique par le salicylate de soude. Thèse de Paris 1923.

(3) **Bénard (René), Marchal, Bureau.** — Encéphalite épidémique à forme choréique grave traîtée par le salicylate de soude en injections intra-veineuses. Société médicale des hôpitaux 1925.

(4) **Carnot et Blamentier.** — Traitement de l'encéphalite épidémique par injections intra-veineuses de salicylate de soude. Paris, Médical, février 1923.

(5) **Chabanier, Selbert et Sobo Onell.** — De l'absorption du salicylate de soude par le sérum sanguin. Société de Biologie 1923, p. 178.

(6) **Chabanier, Sebert et Sobo Onell.** — De l'absorption de l'ion salicylique par le sérum sanguin in vivo. Société de Biologie 1928, p. 608.

(7) **Chavany.** — Les injections intra-veineuses de salicylate de soude. Journal de Médecine de Paris. 4 avril 1927.

(8) **Delmis.** — Sur l'emploi du salicylate de soude. Gazette des hôpitaux, 1893.

(9) Dictionnaire des sciences médicales n. 85.

(10) **Duba (Alfred).** — De l'utilité des hautes doses dans la médication salicylée du rhumatisme articulaire aigu. Thèse de Paris, 1923.

(11) **Fiessinger et Debray.** — Evolution de la salicylémie après ingestion de salicylate de soude chez le sujet normal. Société de Biologie, juillet 1922, p. 336.

(12) **Foix, Chavany, Lévy.** — Les injections intra-veineuses de salicylate de soude dans le traitement de la sclérose en plaques. Revue de neurologie. Novembre 1926.

(1v) **Grandjean.** — Traitement du rhumatisme articulaire aigu chez l'enfant par les injections intra-veineuses du salicylate de soude. Thèse de Paris 1922.

(14) **Herissey, Fiessinger et Delray.** — Le mode d'élimination par les urines de doses infinitésimales de salicylate. Société de Biologie, juillet 1922, p. 625.

(15) **Heuraux.** — Contribution à l'étude du salicylate de soude dans le rhumatisme articulaire aigu compliqué

de néphrite rhumatismale ou de néphrite chronique. Thèse de Lyon 1915-1916.

(16) **Lesné, Ardonin, Linossier et Beaufils.** — Elimination comparée du salicylate de soude suivant la voie d'absorption. Bulletin de la Société de Thérapeutique. Mars 1928.

(17) **Lutembacher.** — Le salicylate de soude en injections intra-veineuses. Société de Biologie. Mais 1921 p. 921.

(18) **Lutembacher.** — Le traitement du rhumatisme articulaire aigu par les polysalicylates.
La Presse Médicale, 10 mai 1930, p. 634.

(19) **Molinié.** — La médication salicylée au cours du rhumatisme articulaire aigu chez les cardiaques. Thèse de Toulouse 1909-1910.

(20) **Pelletier (J).** — Deux cas d'intoxication par le salicylate de soude. Bulletin de la Société de Pathologie Exotique. Octobre 1926.

(21) **Rosenthal.** — Traitement local des arthrites rhumatismales et hémorragiques par les injections de salicylate de soude. Thèse de Paris 1910.

(22) **Schlesser.** — Traitement du rhumatisme articulaire aigu franc par les injections intra-veineuses de salicylate de soude. Thèse de Paris 1922.

(23) **Vincent (H).** — Propriétés antitoxiques et antimicrobiennes du salicylate de soude. Bulletin de l'Académie de Médecine. 10 juillet 1928.

(24) **Weissenbach.** — Les injections intra-veineuses de salicylate de soude. En collaboration avec Dreyfus (G.). Concours Médical, 11 avril 1926, p. 964.

II. Métabolisme et historique de la médication soufrée.

(25) **Berthomieu-Lamer.** — Traitement du rhumatisme chronique par les injections intraveineuses de soufre colloïdal. Thèse de Paris 1914-1915.

(26) **Bary (Louis).** — Rappel des travaux antérieurs sur la solution vraie de soufre pur. Société de Biologie. Novembre 1907. Mars 1917.

(27) **Bory (Louis).** — Rappel des travaux antérieurs sur l'introduction du soufre par la voie sous-cutanée soufre soluble et soufre colloïdal). Société de Biologie Novembre 1907. Janvier 1908.

(28) **Bory (Louis).** — Les applications générales de l'huile soufrée en particulier au traitement des arthropathies rhumatismales ou gonococciques. Société médicale des hôpitaux. Mars 1918.

(29) **Bourges (Fleury).** — L'huile soufrée dans le traitement des arthropathies et des manifestations névralgiques de nature rhumatismale. Société de thérapeutique. 12 février 1919.

(30) **Chevalier, Fandrin.** — L'essor de la thérapeutique soufrée. Revue de Pathologie Comparée et d'Hygiène Générale. 5-20 février 1930, p. 103.

(31) **Chevalier, Flandrin.** — Travaux récents sur la thérapeutique sulfureuse en médecine humaine. Société de Pathologie Comparée. 10 décembre 1929.

(32) **Debaure (Louis, Jean).** — Le soufre en thérapeutique générale. La médecine internationale illustrée. Juin 1927.

(33) Dictionnaire de sciences médicales. N. 89.

(34) **Dupré.** — Le soufre colloïdal et ses applications thérapeutiques. Journal de Médecine de Paris. 31 avril 1914.

(35) **Ferras (L.).** — De la médication sulfurée. 1898.

(36) **Lapeyre, Mensignocc.** — Le soufre colloïdal en injections intra-veineuses dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu. Thèse de Bordeaux 1919-1920.

(37) **Lematte (L.).** — Le soufre dans l'organisme. Revue de Pathologie Comparée et d'Hygiène Générale. 5-20 février 1930 p. 271.

(38) **Leri et Didet.** — Les injections aqueuses de soufre et d'iode dans le traitement des rhumatismes chroniques. Bulletin Médical. 4 juin 1927.

(39) **Lœper et Bory.** — Le métabolisme et le rôle physiologique du soufre. Société de Pathologie Comparée. 10 décembre 1929.

(40) **Lœper et Vahram.** — Les injections intra-veineuses de soufre colloïdal dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu. Société Médicale des Hôpitaux. 16 juillet 1915.

(41) **Magda Telkes de Kelenfold.** — Le soufre colloïdal et ses applications thérapeutiques. Thèse de Paris 1913-1914.

(42) **Oliviero.** — La pharmacologie du soufre. La Presse Médicale. 15 janvier 1930.

(43) **Poleman.** — Du mystère du soufre des philosophes. (Avril 1721).

(44) **Prunier (L.).** — Etude comparée des formes sous lesquelles le soufre est employé en médecine. Bulletin de l'Académie de Médecine. 15 octobre 1895.

(45) **Szkelnick.** — Les huiles soufrées dans le traitement du proriasis. Thèse de Paris 1919-1920.

III. — La Médication Salicylo-soufrée.

(46) **Deschamps (P.N.).** — La médication salicylo-soufrée dans le traitement des formes graves du rhumatisme articulaire aigu. La Médecine. Mars 1930, p. 214.

(47) **Giroux (Léon).** — Le rhumatisme cardiaque (Evolution générale et traitement). Le Concours Médical, 7 mai 1930, p. 1449.

(48) **Marchal.** — L'emploi conjugué du soufre et du salicylate de soude dans le rhumatisme articulaire aigu et

ses manifestations cardiaques. Revue Médicale Française. Octobre 1929. P. 629.

(49) Marchal. — Le traitement salicylo-soufré du rhumatisme articulaire aigu et de ses manifestations cardiaques. La Pratique Médicale Française. Janvier 1930, p. 29.

(50) Marchal et Thiolat. — Forme maligne du rhumatisme cardiaque guérie par l'association thérapeutique : salicylate de soude et soufre. Le Monde Médical. 15 juin 1928, p. 681.

IMPRIMERIE SPÉCIALE DE LA LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ